



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»

Βιόπολις 41110 Λάρισα  
Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο Λάρισας

E-mail: [daponte@med.uth.gr](mailto:daponte@med.uth.gr)

Τηλ. 2413502795, 2413502796  
Fax. 2413501019

## ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»

Διευθυντής ΠΜΣ : ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ, Αναπλ. Καθηγητής

### ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“Η επίδραση της παχυσαρκίας στην αναπαραγωγική λειτουργία  
γυναικών και ανδρών”**

**ΕΥΦΡΟΣΥΝΗ ΓΕΡΑΚΟΠΟΥΛΟΥ  
ΙΑΤΡΟΣ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ  
Οκτώβριος 2017

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:**

**1<sup>ος</sup> Εξεταστής: Κωνσταντίνος Νταφόπουλος,**

(Επιβλέπων) Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**2<sup>ος</sup> Εξεταστής: Ανυφαντής Γεώργιος-Σπυρίδων**

Λέκτορας Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**3<sup>ος</sup> Εξεταστής: Χριστίνα Μεσσήνη**

Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα εργασία αποτελεί την διπλωματική μου εργασία για το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Βιολογία της Αναπαραγωγής».

Θα ήθελα να απευθύνω θερμές ευχαριστίες στον επιβλέπων καθηγητή μου κ. Νταφόπουλο Κωνσταντίνο για την καθοδήγηση και την άμεση και ουσιαστική βοήθεια που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω σε όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος, καθώς με την πολυετή εμπειρία τους μου μετέδωσαν τις απαραίτητες γνώσεις αλλά και τις νεότερες εξελίξεις στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Τέλος ευχαριστώ την οικογένεια μου για την ηθική υποστήριξη που μου προσέφερε κατά την διάρκεια της συγγραφής της εργασίας αυτής.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	σελ.5
<b>1.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ</b> .....	σελ.9
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΓΕΝΙΚΑ.....	σελ.9
1.2 ΜΕΤΡΗΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ.....	σελ.10
1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	σελ.12
<b>2. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ</b> .....	σελ.15
2.1ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΕΣ.....	σελ.15
2.1.1 ΛΕΠΤΙΝΗ.....	σελ.15
2.1.2 ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ.....	σελ.17
2.1.3 ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-6 (IL-6).....	σελ.18
2.1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΟΓΚΩΝ-α (TNFα) .....	σελ.19
2.1.5 ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ.....	σελ.20
2.2 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	σελ.21
2.3ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ.....	σελ.22
2.4 ΩΧΡΙΝΟΤΡΟΠΟΣ ΟΡΜΟΝΗ (LH).....	σελ.23
<b>3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ</b>	
3.1 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΜΗΝΙΟΥ ΚΥΚΛΟΥ –ΑΝΟΩΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑ.....	σελ.25
3.2 ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ .....	σελ.26
3.3 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ- ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΜΒΡΥΟΥ.....	σελ.27
3.4 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	σελ.29
3.5 ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΕΚΤΡΩΣΗ.....	σελ.30
3.6 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΜΗΤΡΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ.....	σελ.31
<b>4. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ PCOS</b> .....	σελ.32

<b>5.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....</b>	<b>σελ.34</b>
5.1 ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ.....	σελ.34
5.2 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	σελ.35
5.3 ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	σελ.35
5.4 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΙΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ.....	σελ.36
 <b>6.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΩΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ (ART).....</b>	<b>σελ.37</b>
6.1 ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ.....	σελ.37
6.2 IVF/ICSI.....	σελ.39
 <b>7.ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ.....</b>	<b>σελ.43</b>
7.1 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ.....	σελ.43
7.2 ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	σελ.45
7.3 ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ .....	σελ.46
 <b>8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>σελ.48</b>
 <b>9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>σελ.49</b>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία σήμερα είναι ένα φαινόμενο που τείνει να πάρει διαστάσεις επιδημίας και αφορά τόσο το γυναικείο φύλο όσο και το ανδρικό. Πληθώρα ορμονικών διαταραχών, όπως η υπερινσουλιναίμία, οι μεταβολές στα επίπεδα των αντιποκινών και στις ορμόνες του φύλου, οδηγούν στην μείωση της γονιμότητας. Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας είναι εμφανείς και αφορούν την ανωοθυλακιορρηξία, την μείωση της ποιότητας των ωαρίων και την ελαττωμένη υποδεκτικότητα του ενδομητρίου. Ακόμα και μετά την επίτευξη κύησης, οι βλαπτικοί μηχανισμοί που χαρακτηρίζουν την παχυσαρκία συνεχίζουν επιδρούν αρνητικά και αυξάνουν το ποσοστό αυτόματων εκτρώσεων και είναι πιθανό να ευθύνονται για πολλές ανωμαλίες στο έμβρυο. Επιπλέον, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της παχυσαρκίας αποτελούν αιτία υπογονιμότητας και στους άνδρες.

Πεδίο αντιπαράθεσης σύμφωνα με δεδομένα από την βιβλιογραφία αποτελεί η παχυσαρκία και η επίδραση της στα αποτελέσματα των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Έχει προταθεί ότι το αυξημένο σωματικό βάρος έχει επιβαρυντικό ρόλο και για αυτό προτείνεται στους ασθενείς απώλεια βάρους, με την τροποποίηση του τρόπου ζωής να αποτελεί την πρώτη επιλογή για την επίτευξη αυτού του στόχου. Η βαριατρική χειρουργική αποτελεί μία ακόμα εναλλακτική για την απώλεια βάρους, ωστόσο τα στοιχεία από την βιβλιογραφία σχετικά με την βαριατρική χειρουργική και τα αποτελέσματα της στην αναπαραγωγική ικανότητα είναι περιορισμένα.

## SUMMARY

Obesity is widely regarded as a major global pandemic both for women and men. A number of hormonal changes related to fertility and fecundity, such as insulin resistance and altered levels of adipokines and sex hormones, are observed in obese women. The effects of obesity are profound and include anovulation, derranged oocyte maturation, miscarriage, altered endometrial development and uterine receptivity. Furthermore, higher rates of materna obesity have been associated with increasing rates of pregnancy complications and maybe fetal defects.

The correlation between obesity and the outcomes of ART is a matter of controversy according to current data. Lifestyle modification in women and men is the first-line treatment for obesity, followed by adjunctive medical therapy. Bariatric is another alternative for weight reduction , however the conclusions drawn from the current literature is limited.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία είναι ένα φαινόμενο που εμφανίζει ολοένα και περισσότερο αυξανόμενες διαστάσεις σε παγκόσμιο επίπεδο επηρεάζοντας πάνω από ένα δισεκατομμύριο ανθρώπους. Ιδιαίτερα μεγάλα ποσοστά παχυσαρκίας εμφανίζονται σε άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας (Kim et al. 2007). Οι επιπτώσεις της στην υγεία είναι ποικίλες και έχει βρεθεί ως προδιαθεσικός παράγοντας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, την αρτηριακή υπέρταση, την στεφανιαία νόσο, ορισμένα είδη καρκίνου αλλά και την υπογονιμότητα (Greenberg et al. 2006).

Η μελέτη των χαρακτηριστικών του σύγχρονου μοντέλου ζωής όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και οι διαιτητικές συνήθειες, σε σχέση με την αναπαραγωγική λειτουργία τούς κατατάσσει στην κατηγορία των παραγόντων που ενοχοποιούνται για την μείωση της γονιμότητας στον δυτικό κόσμο. Η συσχέτιση της παχυσαρκίας με την υπογονιμότητα αποτελεί ένα ζήτημα που ταλανίζει την επιστημονική κοινότητα με πληθώρα μελετών και ερευνών να το αποδεικνύει, καθώς τα ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων είναι ιδιαίτερα αυξημένα στις ηλικίες 20-45.

Στόχος αυτής της εργασίας είναι να συνοψίσει την επίδραση της παχυσαρκίας τόσο στην αναπαραγωγική λειτουργία όσο και στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες. Η ανθρώπινη αναπαραγωγή αποτελεί ένα πολύπλοκο σύστημα με πολλούς μοριακούς και βιοχημικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται να παραμένουν άγνωστοι. Γι' αυτό και απαιτείται περαιτέρω έρευνα στις δράσεις τους στους ιστούς στόχους, προκειμένου να γίνουν καινούριες προσεγγίσεις στην κατανόηση της παχυσαρκίας στην υπογονιμότητα.



# 1.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

---

## 1.1.ΟΡΙΣΜΟΣ-ΓΕΝΙΚΑ

Παχυσαρκία είναι η ανώμαλη ή παθολογικά αυξημένη εναπόθεση λίπους στο ανθρώπινο σώμα, γεγονός που οδηγεί βέβαια και στην αύξηση του σωματικού βάρους. Προκύπτει από το θετικό ισοζύγιο ενέργειας και έχει ως αποτέλεσμα αρχικά τη διόγκωση και εν συνεχεία τη δημιουργία νέων κυττάρων για την αποθήκευση της ενέργειας. Συνεπώς, η αυξημένη μάζα του λιπώδους ιστού είναι αποτέλεσμα υπερτροφίας ή/και υπερπλασίας των λιποκυττάρων(Rankinen et al. 2006). Φυσιολογικά, το λίπος αποτελεί το 15-20% του σωματικού βάρους για τον άνδρα και το 20-25% για τη γυναίκα. Σε ένα παχύσαρκο άτομο το ποσοστό αυτό ξεπερνά τις φυσιολογικές τιμές και μπορεί να φτάσει έως και 40%. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η ένταξη της στον κατάλογο των παθήσεων έχει γίνει ήδη από το 1948.

Η παχυσαρκία αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο, καθώς είναι αποτέλεσμα ενός συνδυασμού γενετικών, κοινωνικών, περιβαλλοντικών παραγόντων (Luke et al.2012, Wu et al.2010). Η συμμετοχή ορισμένων γονιδίων στον καθορισμό του ποσοστού του λιπώδους ιστού και της μυϊκής μάζας, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε κορεσμένα λιπαρά και σάκχαρα αποτελούν μερικά από τα αίτια που οδηγούν σε αύξηση του σωματικού βάρους.

Γενικότερα, η παχυσαρκία επιφέρει σημαντικές ατομικές, κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις, καθώς επιβάλλει στα άτομα φυσικούς περιορισμούς, μείωση της παραγωγικότητας, κοινωνική απομόνωση, όπως επίσης συνεπάγεται μακροχρόνια θεραπεία και αυξημένο κόστος νοσηλείας. Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία αποτελούν απειλή για την υγεία του πληθυσμού παγκοσμίως (Manson et al.1995, Cawley et al.2012).

Οι παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύουν την παχυσαρκία περιλαμβάνουν αναπνευστικές παθήσεις, καρδιαγγειακές παθήσεις, διάφορους τύπους καρκίνου, το άσθμα και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Calle et al.1999, Sørensen et al.2010,Virtue et al.2010). Τις τελευταίες δεκαετίες η επιδραση της παχυσαρκίας στην αναπαραγωγική λειτουργία τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών αποτελεί αντικείμενο ερευνών.

## 1.2 ΜΕΤΡΗΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παχυσαρκία όπως αναφέρθηκε παραπάνω είναι μια κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση του λιπώδους ιστού (Pasquali et al.2003, Rosenzweig et al.2008, Wyatt et al.2013). Ο ακριβής όμως ποσοτικός υπολογισμός του λιπώδους ιστού απαιτεί εξελιγμένες τεχνικές που ωστόσο δεν διατίθενται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις αποτελούν τις πιο ευρέως διαδεδομένες μεθόδους για την εκτίμηση της παχυσαρκίας, οι οποίες όμως δεν αντανakλούν την τωρινή διατροφική κατάσταση και δεν διαχωρίζουν πρόσφατες ή χρόνιες μεταβολές.

Η μέτρηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Ι - Body Mass Index) αποτελεί τον πιο αποδεκτό τρόπο μέτρησης της παχυσαρκίας και έχει διαπιστωθεί ότι η νοσηρότητα και η θνητότητα που συνοδεύουν την παχυσαρκία μπορεί να προβλεφθούν με βάση την τιμή του ΔΜΣ. Ορίζεται ως το πηλίκο του βάρους σε kg προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα,  $\text{kg/m}^2$ . Για παράδειγμα, ένας ενήλικας που ζυγίζει 70 kg και έχει ύψος 1,75 m θα έχει  $\Delta\text{M.I} = 70 (\text{kg}) / 1,75^2 (\text{m}^2) = 22,9 \text{ kg/m}^2$  (Cawley et al.2012). Θα πρέπει να σημειωθεί ωστόσο, ότι απαιτείται προσοχή στη χρήση του, γιατί σε διαφορετικούς πληθυσμούς είναι δυνατόν να μην αντιστοιχεί στον ίδιο βαθμό παχυσαρκίας, λόγω των διαφορών στις αναλογίες του σώματος (Fernández et al.2003). Ένα ακόμα μειονέκτημα που παρουσιάζει η χρήση του BMI ως δείκτη μέτρησης της παχυσαρκίας είναι ότι αδυνατεί να περιγράψει τον τύπο της παχυσαρκίας που σύμφωνα με πληθώρα μελετών σχετίζεται με την εμφάνιση διάφορων παθολογικών καταστάσεων.

Η ταξινόμηση σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας είναι η εξής: BMI 28,5-29.9 χαρακτηρίζεται ως φυσιολογικό. Άτομα με BMI μεγαλύτερο από 25  $\text{kg/m}^2$  ονομάζονται υπέρβαρα και τέλος ο όρος παχυσαρκία χρησιμοποιείται για άτομα με BMI μεγαλύτερο από 30  $\text{kg/m}^2$  (εικόνα 1).

Εικόνα 1. Ταξινόμηση παχυσαρκίας

BMI classification	
Underweight	<18.5
Normal range	18.5 – 24.9
Overweight:	≥25.0
Preobese	25.0 – 29.9
Obese:	≥30.0
Obese class I	30.0 – 34.9
Obese class II	35.0 – 39.9
Obese class III	≥40.0

Εκτός από τον ΔΜΣ χρησιμοποιείται και ένας άλλος δείκτης για την εκτίμηση του τύπου της παχυσαρκίας. Πρόκειται για τη μέτρηση της αναλογίας περιμέτρου μέσης (cm) ως προς τη περιφέρεια των ισχύων (cm) (Waist to Hip Ratio) και εκφράζει τη σχετική κατανομή λίπους στον οργανισμό. Αποτελεί έναν απλό και εύχρηστο τρόπο αναγνώρισης των ατόμων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παθήσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Η παχυσαρκία «ανδρικού τύπου» ή «κεντρικού τύπου» χαρακτηρίζεται από εναπόθεση του λίπους στην κοιλιά και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υγείας και υπογονιμότητα. Σύμφωνα με μια ολλανδική μελέτη για αύξηση κατά 0,1 μονάδα WHR μειώνεται η πιθανότητα σύλληψης ανά κύκλο κατά 30%( Zaadstra et al.1993).

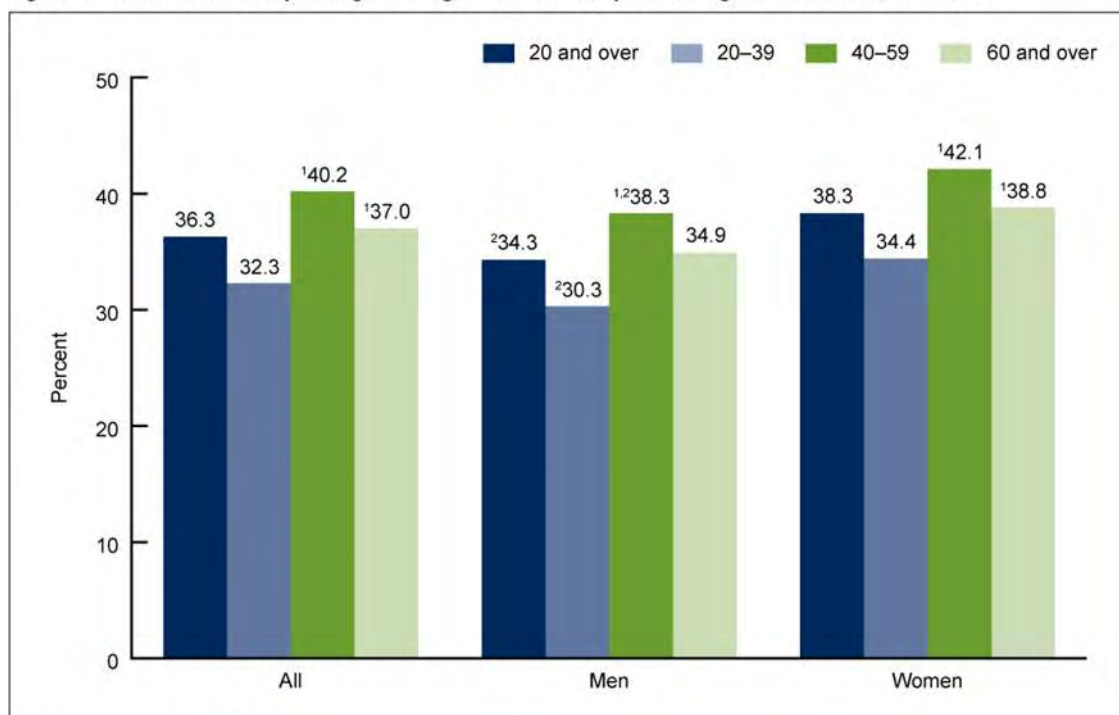
## 1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

### ΗΠΑ-ΕΥΡΩΠΗ

Οι πρώτες ενδείξεις ότι η παχυσαρκία έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας έρχονται από τη διεξαγωγή μελετών που έχουν γίνει στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη. Σύμφωνα με μελέτη του NHANES, 33,9% του ενήλικου πληθυσμού στις ΗΠΑ είναι υπέρβαροι, 36,5% είναι παχύσαρκοι και 6,4% υπερβολικά παχύσαρκοι. Συγκεκριμένα, στα άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας (20-39 ετών) το ποσοστό της παχυσαρκίας ανέρχεται στο 32.3%. Επίσης, από την ίδια μελέτη προκύπτουν δεδομένα που καταδεικνύουν ότι το φύλο παίζει ενεργό ρόλο στην εμφάνιση της παχυσαρκίας, καθώς τα ποσοστά παχυσαρκίας στις γυναίκες είναι υψηλότερα σε σχέση με τους άντρες (38.3% και 34.3% αντίστοιχα)(Flegal et al.2010, Ogden et al.2014).

### Εικόνα 2.

Figure 1. Prevalence of obesity among adults aged 20 and over, by sex and age: United States, 2011–2014



<sup>1</sup>Significantly different from those aged 20–39.

<sup>2</sup>Significantly different from women of the same age group.

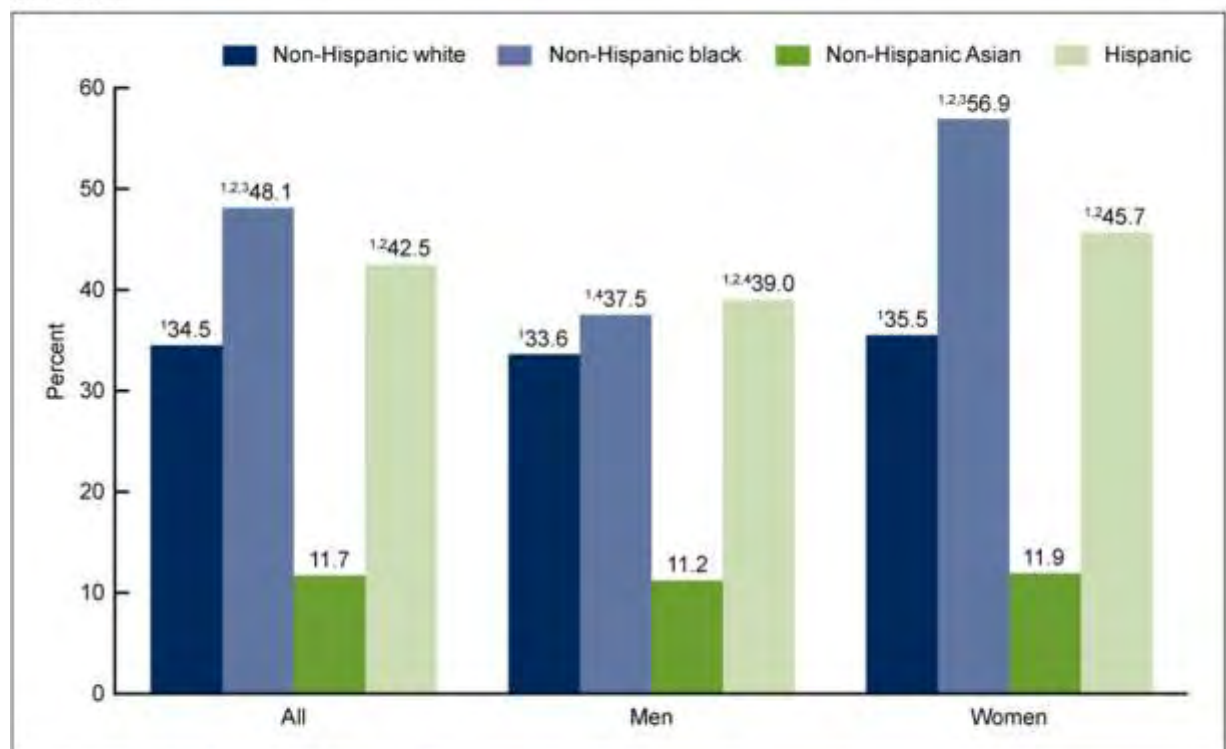
NOTES: Totals were age-adjusted by the direct method to the 2000 U.S. census population using the age groups 20–39, 40–59, and 60 and over. Crude estimates are 36.5% for all, 34.5% for men, and 38.5% for women.

SOURCE: CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2014.

Ωστόσο δεν είναι μόνο το φύλο αλλά και η φυλετική καταγωγή που επηρεάζει τον επιπολασμό της παχυσαρκίας. Χαρακτηριστικά παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά αυξημένου BMI στον έγχρωμο πληθυσμό και στους λατινοαμερικανούς, ενώ τα άτομα ασιατικής καταγωγής κατέχουν το μικρότερο ποσοστό με BMI>25 kg/m<sup>2</sup> (Gallagher et al.1996, Flegal et al.2009)

### Εικόνα 3.

Figure 2. Prevalence of obesity among adults aged 20 and over, by sex and race and Hispanic origin: United States, 2011–2014



<sup>1</sup>Significantly different from non-Hispanic Asian persons.

<sup>2</sup>Significantly different from non-Hispanic white persons.

<sup>3</sup>Significantly different from Hispanic persons.

<sup>4</sup>Significantly different from women of the same race and Hispanic origin.

NOTE: All estimates are age-adjusted by the direct method to the 2000 U.S. census population using the age groups 20–39, 40–59, and 60 and over.

SOURCE: CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2014.

Τέλος, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν τα ποσοστά παχυσαρκίας. Άτομα με υψηλότερο εισόδημα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν παχυσαρκία. Η συσχέτιση του μορφωτικού επιπέδου με την εμφάνιση υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική, εντούτοις υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα παχυσαρκίας σε γυναίκες με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο (Berghöfer et al.2008).

## ΕΥΡΩΠΗ

Σύμφωνα με στοιχεία της EUROSTAT η αύξηση των ποσοστών παχύσαρκου πληθυσμού είναι εμφανής στα περισσότερα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό των Ευρωπαίων (18 ετών και άνω) που είναι παχύσαρκοι ανέρχεται στο 51,6% για το έτος 2014 (EHIS et al.2014, WHO Global database on Body Mass Index et al.2014 ).

Συγκεκριμένα, για άτομα άνω των 18 ετών τα μεγαλύτερα ποσοστά γυναικών που χαρακτηρίζονται παχύσαρκες σύμφωνα με το BMI παρατηρούνται στην Μάλτα (23.9%), στην Λετονία (23,3%), στην Εσθονία (21,5%) και στο Ην.Βασίλειο (20,4%). Στο Ην. Βασίλειο 18,3% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (16- 44 ετών) είναι παχύσαρκες (Nelson et al.2007) .Όσον αφορά τους άντρες, τις πρώτες θέσεις στην κατάταξη της παχυσαρκίας κατέχουν οι εξής χώρες: Μάλτα (28.1 %), Ουγγαρία (22.0 %), Σλοβενία (21.0%) και Κροατία (20.7%). (European health interview survey, (EHIS)etal.2014)



## 2. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ

---

Το σωματικό βάρος και η αναπαραγωγική λειτουργία είναι έννοιες στενά συνδεδεμένες, με τις ακραίες αποκλίσεις από το φυσιολογικό να έχουν καταστροφικές συνέπειες για την γονιμότητα. Τα μεταβολικά μονοπάτια που ελέγχουν την ενεργειακή ομοιόσταση και την αναπαραγωγή, αν και έχουν μελετηθεί αρκετά, δεν είναι πλήρως καθορισμένα. Πληθώρα ορμονικών διαταραχών εμφανίζονται σε καταστάσεις αυξημένου σωματικού βάρους, όπως υπερινσουλιναιμία, οι μεταβολές των φυσιολογικών επιπέδων των ορμονών του φύλου και των αντιποκινών θα αναλυθούν παρακάτω.

### 2.1 ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΕΣ

Η κατανόηση του ενδοκρινολογικού υπόβαθρου της παχυσαρκίας και των συνοδών νοσημάτων έχει επεκταθεί χάρη στην μελέτη των αντιποκινών. Πρόκειται για σηματοδοτικά μόρια τα οποία παράγονται από κύτταρα του λιπώδους ιστού και η παραγωγή τους ποικίλλει ανάλογα με την μάζα του λιπώδους ιστού. Τέτοια μόρια όπως η λεπτίνη, ο TNF- $\alpha$ , η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και η αντιπονεκτίνη φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων στον παχύσαρκο πληθυσμό. Ανωμαλίες στις αντιποκίνες φαίνεται να προκαλούν φλεγμονή και ανώμαλη σηματοδότηση στα κύτταρα με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η μεταβολική λειτουργία των κυττάρων.

#### 2.1.1 ΛΕΠΤΙΝΗ

Πρόκειται για ένα πολυπεπτίδιο που αποτελείται από 146 αμινοξέα και παράγεται κυρίως από τον λευκό λιπώδη ιστό. Εκκρίνεται κατά ώσεις (περίπου 32 ημερησίως) και παρουσιάζει διακύμανση κατά τη διάρκεια του 24ωρου με αύξηση κατά την διάρκεια της νύχτας (Licinio et al. 1997). Η λεπτίνη έγινε γνωστή στην επιστημονική κοινότητα το 1994 από τον Zhang.

Η λεπτίνη διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην νευροενδοκρινική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και του ενεργειακού ισοζυγίου, καταστέλλοντας την όρεξη και αυξάνοντας τις μεταβολικές δραστηριότητες του οργανισμού σε υποθαλαμικό επίπεδο, ενώ στην περιφέρεια ανταγωνίζεται την δράση της ινσουλίνης (Messinis&Milingos et al.1999). Επιπλέον, φαίνεται να έχει ρυθμιστικό ρόλο και στην αναπαραγωγική λειτουργία, τόσο σε υποθαλαμικό επίπεδο αλλά σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα και στις ωοθήκες. Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις επιδρά διεγερτικά στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες. Στην παχυσαρκία όμως, τα διαταραγμένα επίπεδα της λεπτίνης οδηγούν στην αναστολή της ωοθηκικής λειτουργίας (Tamer Erel & Senturk 2009).

Υποδοχείς της λεπτίνης έχουν βρεθεί στον υποθάλαμο και στην υπόφυση γεγονός που καθιστά πιθανή την υπόθεση να εμπλέκεται η λεπτίνη στον μηχανισμό εκκρίσης των γοναδοτροφινών (Moschos et al. 2002, Pasquali & Gambineri et al.2006). Σε μελέτες σε ποντίκια γενετικά τροποποιημένα ώστε να μην εκφράζεται το γονίδιο της λεπτίνης, φάνηκε ότι έπασχαν από υπογοναδισμό και υπογονιμότητα. Εν συνεχεία, η χορήγηση ανασυνδυασμένης λεπτίνης στα ποντίκια αυτά αποκατέστησε την αναπαραγωγική τους λειτουργία (Chehab 1996).

Πολλοί ερευνητές έχουν υποστηρίξει ότι υπάρχει διακύμανση των επιπέδων της λεπτίνης κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου. Πιο συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί μια αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης κατά την μέση ωχρινική φάση ακολουθώντας το μοντέλο διακύμανσης της προγεστερόνης (Brannian&Hansen et al.2002). Παρατηρήθηκε ότι σε παχύσαρκους ποντικούς το κύμα της LH και η συγκέντρωση της προλακτίνης ήταν χαμηλότερα σε σύγκριση με ποντικούς φυσιολογικού βάρους. Μετά από νηστεία 3ημερών τα επίπεδα της λεπτίνης μειώθηκαν κατά 42% με αποτέλεσμα να βελτιωθούν οι τιμές της αιχμής της LH και της προλακτίνης, χωρίς όμως να φτάσουν τις τιμές αναφοράς του φυσιολογικού δείγματος ποντικών (Watanobe et al.2001).

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η λεπτίνη έχει άμεσες ρυθμιστικές δράσεις στην ωοθηκική λειτουργία και πιο συγκεκριμένα στην ωοθυλακιογένεση, καθώς έχουν βρεθεί υποδοχείς της λεπτίνης στα κοκκώδη κύτταρα, στα κύτταρα της θήκης και στα ωοκύτταρα. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η λεπτίνη βρέθηκε να επηρεάζει την ωοθηκική στεροειδογένεση, καθώς σε *in vitro* καλλιέργειες κοκκώδων κυττάρων τα



οποία διεγέρθηκαν με FSH και IGF παρατηρήθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης αναστέλουν την σύνθεση οιστραδιόλης (Zachow & Magoffin et al. 1997, Brannian & Hansen et al. 2002).

Επιπλέον, σύμφωνα με μια άλλη μελέτη *in vivo* και *in vitro* σε ποντικούς παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών συγκεντρώσεων λεπτίνης και της μείωσης του ποσοστού ώριμων ωοθυλάκιων και επομένως μείωση του ποσοστού ωοθυρακιορρηξίας (Duggal et al. 2000).

Υποδοχείς λεπτίνης έχουν βρεθεί επίσης και στα ενδοθηλιακά κύτταρα του ανθρώπου. Σύμφωνα με μια θεωρία, η λεπτίνη μπορεί να επιδρά στη ωοθυλακιογένεση μέσω της ρύθμισης στην περιωοθυλακική ροή του αίματος. Έχει διαπιστωθεί ότι η υπερλεπτιναιμία σχετίζεται με τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου με αποτέλεσμα την οξειδωτική βλάβη του ενδοθήλιου. Αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης συσχετίζονται με μειωμένη συγκέντρωση οξυγόνου ενδοωοθυλακικά. Η τοπική δράση της λεπτίνης στις αγγειακές δομές γύρω από τα ωοθυλάκια οδηγεί στην μειωμένη απόδοση οξυγόνου και άλλων ρυθμιστικών ουσιών. Τα γεγονότα αυτά δρουν βλαπτικά στην ωοθυλακική ωρίμανση (VanBlerkom et al. 1997, Brannian-Hansen et al. 2002)

### 2.1.2 ANTIPONEKTINH

Πρόκειται για μια ορμόνη που αποτελείται από 244 αμινοξέα και παράγεται αποκλειστικά από το λευκό λιπώδη ιστο (Maeda et al. 1996). Είναι πρωτεΐνη που παράγεται σε μεγαλύτερη ποσότητα από τον λιπώδη ιστό σε σχέση με άλλες ορμόνες, όπως η λεπτίνη και η ρεζιστίνη. Η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας πρωτεΐνης στον όρο είναι υψηλή (500-30000 μg/l) (Stefan and Stumvoll et al. 2002). Ο κυρίαρχος ρόλος της αντιπνεκτίνης είναι ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπιδίων και η δράση της ασκείται μέσω των περιφερικών υποδοχέων της AdipoR1, AdipoR2 και T-καδχερίνης (t-cadherin), (Hug et al. 2004). Σύμφωνα με μελέτες, η αντιπνεκτίνη είναι ένας μεσολαβητής που προωθεί την ινσουλινοευαισθησία, μειώνοντας την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης και αυξάνοντας τη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ. Επιπρόσθετα, προωθεί την οξείδωση λιπαρών οξέων στο ήπαρ (Gil-Campos et al. 2004).

Σε αντίθεση με τις περισσότερες αντιποκίνες, η παχυσαρκία οδηγεί στην μείωση της παραγωγής της (Arita et al.1999) και για αυτό η απώλεια βάρους οδηγεί στην αύξηση της (Yang et al.2001) . Τα υψηλά της επίπεδα έχουν προστατευτική δράση στην εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Spranger et al.2003). Παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα στις γυναίκες από ότι στους άντρες και τα επίπεδα της μειώνονται στα αγόρια εφηβικής ηλικίας καθώς αυξάνεται η παραγωγή ανδρογόνων (Bottner et al.2004). Αξιοσημείωτη είναι η αμετάβλητη στάθμη της αντιπονεκτίνης κατά την διάρκεια του κύκλου (Dafopoulos et al.2009).

Είναι γνωστό ότι οι καταστάσεις που σχετίζονται με αναπαραγωγική δυσλειτουργία, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και η ενδομητρίωση χαρακτηρίζονται από μειωμένη παραγωγή αντιπονεκτίνης (Takemura et al.2006, Sir-Petermann et al.2007).

Η αντιπονεκτίνη έχει ανιχνευθεί στην ωοθήκη, στο ωοθυλακικό υγρό, στο ωχρό σωματίο και στα κύτταρα της θήκης (Pierre et al. 2009).Στον άνθρωπο η άμεση επίδραση της στην ωοθήκη παραμένει ασαφής, ωστόσο μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι επηρεάζει την ωοθυλακιογένεση και την έκκριση στεροειδών ορμονών του φύλου μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων της (Campos et al. 2008, Pierre et al. 2009). Σύμφωνα με μελέτη, έχει φανεί ότι η αντιπονεκτίνη και οι υποδοχείς της είναι πιθανό να ασκούν σημαντικό ρόλο τόσο στην προεμφυτευτική ανάπτυξη του εμβρύου όσο και κατά την εμφύτευση (S.T Kim et al. 2010).

### 2.1.3 INTERLEUKIN-6 (IL-6)

Η ιντερλευκίνη-6 είναι μεσολαβητής της φλεγμονής που παράγεται από διάφορους ιστούς. Πάνω από το 30% της κυκλοφορούσας IL-6 στον όρο προέρχεται από τα λιποκύτταρα. Η συγκέντρωση στον όρο αυξάνεται σε καταστάσεις παχυσαρκίας και υπερβολικού βάρους. Τα επίπεδα της IL-6 έχουν αρνητική συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Gosman et al.2006).

Μελέτες αναφέρουν ότι η αύξηση της IL-6 συνδέεται αρνητικά με την γονιμότητα (Gosman et al.2006) . Παλαιότερα δεδομένα από μελέτες σε ποντίκια, έδειξαν ότι η IL-6 αναστέλλει την έκκριση της LH από τον υποθάλαμο (Rivier & Vale1990). Πιο πρόσφατες μελέτες όμως απέτυχαν

να αποδείξουν ότι υπάρχει αυτή η συσχέτιση (Watanobe & Hayakawa 2003). Η δράση της IL-6 στις ωοθήκες σε ποντίκια αλλά και στους ανθρώπους είναι κατασταλτική. Έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει την ωοθυλακιωρρηξία μετά από πρόκληση (“triggering”) με LH, καταστέλλει την αρωματοποίηση και μειώνει την παραγωγή οιστρογόνων στα κοκκώδη κύτταρα (Deura et al. 2005, Gosman et al. 2006). Σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) που υπεβλήθησαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις IL-6 τόσο στον ορό όσο και στο ωοθυλακικό υγρό σε σύγκριση με τις γυναίκες που υπεβλήθησαν σε IVF λόγω υπογονιμότητας ανδρικής αιτιολογίας (Amato et al.2003).

Τέλος, σε in vitro μελέτη φάνηκε ότι και η κινητικότητα του σπέρματος επιδεινώνεται από τα αυξημένα επίπεδα IL-6 (Yoshida et al.2004). Συμπερασματικά, τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 λόγω παχυσαρκίας μπορούν να διαταράξουν την φυσιολογική λειτουργία του γεννητικού άξονα και την ανάπτυξη του ενδομητρίου μέσω της μειωμένης έκκρισης οιστρογόνων .

#### 2.1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΟΓΚΩΝ-α (TNF-α)

Ο TNF-α είναι μια αντιποκίνη που παράγεται τόσο από λιποκύτταρα όσο και από άλλα κύτταρα στον λιπώδη ιστό(Gosman et al.2006). Τα κυκλοφορούντα επίπεδα του TNF-α συσχετίζονται με το BMI και παρουσιάζουν αύξηση σε υπερινσουλιναϊκές καταστάσεις (Bruun et al. 2002,2003). Τα ευρήματα αυτά οδηγούν στην υπόθεση ότι ο TNF-α εμπλέκεται στο μηχανισμό αντίστασης στην ινσουλίνη που παρατηρείται στην παχυσαρκία.

Έχει βρεθεί ότι ο TNF-α και οι υποδοχείς του εκφράζονται στο ωχρό σωμάτιο σε πολλά είδη, ασκώντας ρυθμιστική δράση στην παραγωγή της προγεστερόνης (Okuda et al.2003). Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι ο TNF-α παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες λειτουργίες του αναπαραγωγικού άξονα, όπως η αναστολή της έκκρισης των γοναδοτροφινών, η ωοθυλακιωρρηξία, η στεροειδογένεση, η απόπτωση του ωχρού σωματίου και η ανάπτυξη του ενδομήτριου (Rivier & Vale 1990, Terranova &Rice et al.1997, Wood & Strauss et al.2002, Watanobe &Hayakawa et al. 2003, Gosman et al. 2006). Επιπλέον επηρεάζει και την

παραγωγή άλλων αντιποκίνων, προκαλώντας αύξηση της παραγωγής της λεπτίνης (Kirchgeßner et al.1997, Mantzoros et al.1997) και μείωση της έκκρισης της αντιπονεκτίνης (Ruan et al.2002). Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα προκύπτει το συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία μέσω των αυξημένων επιπέδων TNF επιδεινώνει την αναπαραγωγική λειτουργία σε πολλαπλά επίπεδα.

### 2.1.5 ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ

Η ρεζιστίνη είναι μια πρωτεΐνη που περιέχει 94αμινοξέα και παράγεται από τα λιποκύτταρα και τα μακροφάγα και έχει ρυθμιστικό ρόλο στην ευαισθησία της ινσουλίνης. Στα ποντίκια σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη (Steppan et al.2001a, Bohler et al.2010), στον άνθρωπο όμως τα αυξημένα επίπεδα της ρεζιστίνης είναι πιθανό ότι δεν σχετίζονται με την παχυσαρκία ή την αντίσταση στην ινσουλίνη (Shuldiner et al.2001, Hampton et al.2006). Έχει προταθεί ότι η ρεζιστίνη μπορεί να ασκεί παρακρινική δράση στη ρύθμιση της αντίστασης στην ινσουλίνη στην παχυσαρκία και σε γυναίκες με PCOS, καθώς βρέθηκε υπερέκφραση του γονιδίου της ρεζιστίνης στα λιποκύτταρα γυναικών με PCOS (Seow et al.2003).

Οι δράσεις των αντιποκινών παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 1.

Πίνακας 1.

Adipokines and their effect on insulin sensitivity and putative reproductive effects

<b>Hormone</b>	<b>Circulating levels in obese</b>	<b>Primary effects</b>	<b>Effect on insulin sensitivity</b>	<b>Possible effect on reproduction</b>
Adiponectin	↓	Increases fat oxidation and insulin sensitivity	↑	Enhanced ovulation
IL-6	↑	Stimulates acute phase proteins and cell growth	↓	Adverse implantation
Leptin	↑	Integrative signal of energy stores, anorexic	↑	Earlier onset reproductive maturation in children  Adverse ovulation
Resistin	↑	Increases insulin resistance	↓	Adverse ovulation and implantation
TNF- $\alpha$	↑	Mediates acute inflammation	↓	Adverse implantation

IL-6, interleukin-6; PAI-1, plasminogen activator inhibitor type 1; TNF- $\alpha$ , tumour necrosis factor- $\alpha$ .

## 2.2 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Η ινσουλίνη αποτελεί μία ορμόνη που παράγεται από τα β- κύτταρα στο πάγκρεας και ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση του οργανισμού. Εδώ και δεκαετίες έχει καταδειχθεί η συμμετοχή της στην ρύθμιση της αναπαραγωγικής λειτουργίας σε πολλαπλά επίπεδα.

Στην παχυσαρκία, οι ιστοί εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και αντιρροπιστικά εμφανίζεται υπερινσουλιναιμία από το πάγκρεας στον άνθρωπο (Norman et al. 2004). Η ωοθήκη αποτελεί όργανο-στόχο της ινσουλίνης και δρα μέσω των υποδοχέων της και των υποδοχέων του IGF1 (insulin-like-growth-factor-1). Τέτοιοι υποδοχείς έχουν βρεθεί στα κοκκώδη κύτταρα, στα κύτταρα της θήκης αλλά και σε κύτταρα του στρώματος της ωοθήκης στον άνθρωπο. Τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης δρουν πάνω στους υποδοχείς των κυττάρων της ωοθήκης διεγείροντας τη διαδικασία της στεροειδογένεσης. Εκτός από την άμεση επίδραση της στην ωοθηκη, η ινσουλίνη προωθεί και έμμεσα την στεροειδογένεση δρώντας σε κεντρικό επίπεδο, ευαισθητοποιώντας τα γοναδοτροπα κύτταρα της υπόφυσης στην GNRH (Poretsky et al.1999). Μία ακόμα ορμονική διαταραχή που προκαλεί η υπερινσουλιναιμία είναι η μείωση της παραγωγής της δεσμευτικής πρωτεΐνης των ορμονων του φύλου (SHBG) και της δεσμευτικής πρωτεΐνης του IGF1 (IGFBP1) από το ηπαρ (Pasquali&Gambineri et al.2006). Οι παθοφυσιολογικές αλλαγές έχουν σαν αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και συνδέονται με διαταραχές στην ωοθυλακιωρηξία.

## 2.3 ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί το μεγαλύτερο ενδοκρινικό όργανο στον οργανισμό καθώς επιτελεί ποικίλες διαδικασίες, όπως είναι η παραγωγή και ο μεταβολισμός των στεροειδών ορμονών (Bohler et al., 2010). Πιο ειδικά, μερικές από τις λειτουργίες που επιτελούνται στον ιστό αυτό είναι η αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, η μετατροπή της οιστραδιόλης (E2) σε οιστρόνη (E3) και της διυδροεπιανδροστερόνης σε ανδροστενδιόνη. Η ποσότητα αλλά και η κατανομή του λίπους είναι καθοριστικής σημασίας για τον καθορισμό του ορμονικού προφίλ (Norman-Clark et al.1998). Έχει διαπιστωθεί ότι η περίσσεια λιπώδους

ιστού συνδέεται με μεγαλύτερα ποσοστά αποθηκευμένων ορμονών σε σύγκριση με φυσιολογική μάζα λιπώδους ιστού. Η παχυσαρκία όμως δεν χαρακτηρίζεται μόνο από μεγαλύτερη αποθήκευση ορμονών αλλά και από διαφορετική βιοδιαθεσιμότητα των οιστρογόνων, ανδρογόνων και των ορμονών του φύλου. Οι αλλαγές αυτές μπορούν να προκαλέσουν την δυσλειτουργία του γεννητικού άξονα (Brewer et al.2010).

Στην παχυσαρκία οι συγκεντρώσεις του SHBG στον όρο είναι χαμηλότερες από ότι σε άτομα με φυσιολογικό BMI. Ειδικότερα, η κατανομή του λίπους παίζει καθοριστικό ρόλο στην συγκέντρωσή της. Τα επίπεδα SHBG έχουν αντιστρόφως ανάλογη συνάρτηση με το WHR (Pasquali & Casimirri et al.1993, Pasquali & Gambineri et al.2006) και σύμφωνα με την βιβλιογραφία, αυξάνονται από τα οιστρογόνα, την αυξητική ορμόνη και τις ιωδοθυρονίνες, ενώ τα ανδρογόνα και η ινσουλίνη προκαλούν μείωση. Μεταξύ άλλων η SHBG συνδέεται με την τεστοστερόνη, με αποτέλεσμα τα επίπεδα της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης να είναι αυξημένα (Sharpe and Franks et al.2002). Η υπερανδρογοναιμία που παρατηρείται στην παχυσαρκία αντιπροσωπεύει έναν από τους κύριους παράγοντες που ευθύνονται για τη διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας των ωοθηκών και τις ωοθυλακιορρηκτικές διαταραχές (Pasquali& Gambineri et al.2006).

## 2.4 ΩΧΡΙΝΟΤΡΟΠΟΣ ΟΡΜΟΝΗ (LH)

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, οι παχυσαρκία σχετίζεται με μειωμένη έκκριση LH από την υπόφυση και μειωμένη παραγωγή προγεστερόνης (Jain et al.2007). Στην μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ότι γυναίκες με αυξημένο BMI εκκρίνουν ώσεις LH με σημαντικά μικρότερο εύρος αλλά ίδια συχνότητα με τις φυσιολογικού βάρους γυναίκες.

Αυτό είναι πιθανό ότι μπορεί να οδηγήσει σε ανοωοθυλακιορρηξία αλλά και σε διαταραχή στη στεροειδογένεση προκαλώντας ανώμαλη ωοθυλακική στρατολόγηση, πτωχή ποιότητα ωοκυττάρων και ανωμαλίες στην ανάπτυξη του ενδομήτριου. Επίσης, μπορεί να εμπλέκεται και στη λειτουργία του ωχρού σωματίου κατά την εκκριτική φάση του κύκλου. Εντούτοις, ο τρόπος με τον οποίο το μειωμένο εύρος των ώσεων της LH



επηρεάζει την αναπαραγωγική λειτουργία είναι ακόμα προς διερεύνηση. Στην μελέτη που προαναφέρθηκε το δείγμα που εξετάστηκε δεν έπασχε από σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Στις φυσιολογικού βάρους γυναίκες με PCOS παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα LH λόγω της ανωοθυλακιορρηξίας και των μειωμένων επιπέδων της προγεστερόνης. Ωστόσο, στις παχύσαρκες γυναίκες με PCOS παρατηρείται άμβλυνση των επιπέδων LH (Pagan et al.2006). Αυτή η ανωμαλία υπογραμμίζει το γεγονός ότι οι μηχανισμοί που οδηγούν σε ωοθυλακιορρηξία στις παχύσαρκες γυναίκες διαφέρουν σε σχέση με τους μηχανισμούς ανωοθυλακιορρηξίας στις γυναίκες με PCOS(Fritz et al.2011).



### 3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

---

Τα περισσότερα στοιχεία από τη βιβλιογραφία συνηγορούν κατηγορηματικά, ότι η επίδραση της παχυσαρκίας αφορά όλες τις λειτουργίες που εμπλέκονται στον αναπαραγωγικό μηχανισμό, όπως είναι η ωοθυλακιόρρηξια, η ωρίμανση των ωοκυττάρων, η προεμφυτευτική ανάπτυξη του εμβρύου και η υποδεκτικότητα του ενδομητρίου.

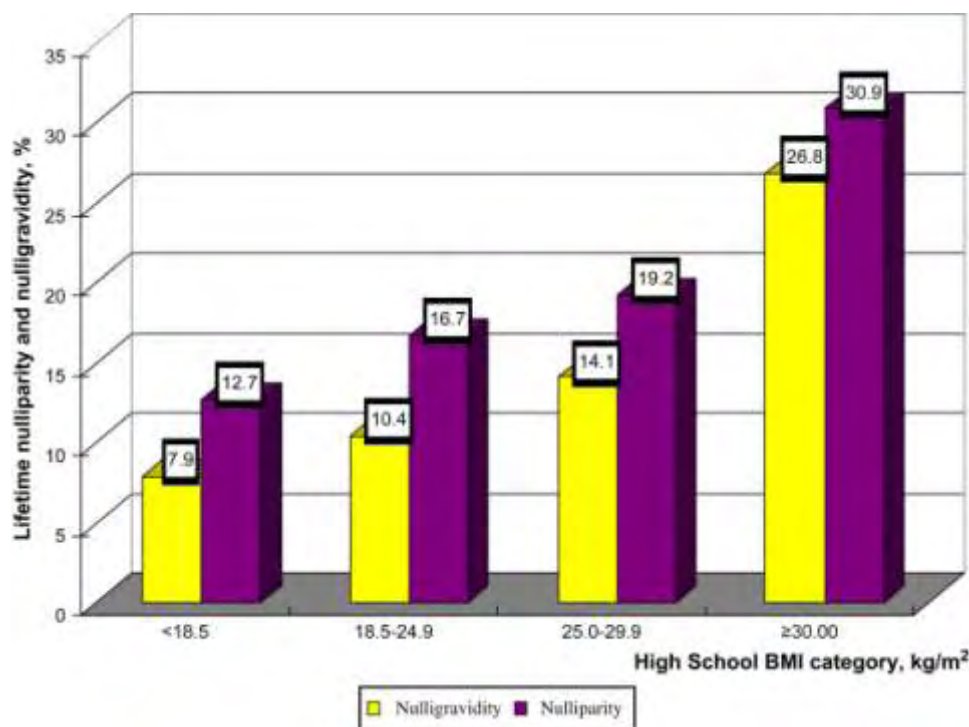
#### 3.1 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΜΗΝΙΟΥ ΚΥΚΛΟΥ- ΑΝΟΩΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑ

Εδώ και δεκαετίες, έχουν βρεθεί δεδομένα που συσχετίζουν τη παχυσαρκία με μειωμένη αναπαραγωγική ικανότητα. Το 1994 δημοσιεύτηκε μια μελέτη, χρησιμοποιώντας μεγάλο αριθμό δείγματος (2.527 γυναίκες με υπογονιμότητα ωοθυλακικής αιτιολογίας και 46.718 γυναίκες με φυσιολογική αναπαραγωγική ικανότητα), καθορίζοντας τον κίνδυνο υπογονιμότητας σε συνάρτηση με το αυξημένο BMI. Τα δεδομένα που προέκυψαν έδειξαν στατιστικά σημαντικό κίνδυνο υπογονιμότητας για τιμές BMI > 23,9 kg/m<sup>2</sup> (Rich-Edwards et al. 1994).

Σύμφωνα με μια ολλανδική μελέτη, εκτός από το BMI, υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου WHR (waist to hip ratio) και της γονιμότητας. Για κάθε 0,1 μονάδα που αυξάνεται το WHR μειώνεται κατά 30% η πιθανότητα σύλληψης ανά κύκλο (HP 0.706, 95% CI :0.562–0.887),(Zaadstra et al.1993) .

Οι γυναίκες με περίσσεια βάρους και αύξηση του κοιλιακού λίπους διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου, συνήθως ως αποτέλεσμα ανωοθυλακιόρρηξιας (Hartz et al.1984, Castillo-Martinez et al.2003). Έχει καταδειχθεί, ότι στον γενικό πληθυσμό οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν συχνότερα ανωμαλίες στον καταμήνιο κύκλο και μειωμένα ποσοστά σύλληψης σε διάστημα ενός ημερολογιακού έτους (χωρίς να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληψης και έχοντας τακτικές επαφές με τον σύντροφο τους). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με Lake et al.1997, 64% των παχύσαρκων γυναικών πέτυχαν

σύλληψη σε διάστημα 12 μηνών, ενώ από την άλλη το ποσοστό των γυναικών με φυσιολογικό BMI ανήλθε στο 84%. Από την ίδια μελέτη προέκυψαν στοιχεία που συνδέουν την παιδική παχυσαρκία με τη εμφάνιση ανωμαλιών στην περιοδικότητα του κύκλου μεταγενέστερα. Μια πιο πρόσφατη μελέτη στις ΗΠΑ που μελέτησε 3.154 γυναίκες, επιβεβαιώνει τα ήδη υπάρχοντα ευρήματα. Στην μελέτη αυτή γυναίκες οι οποίες ήταν παχύσαρκες στην εφηβεία εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά ατεκνίας σε σύγκριση με γυναίκες φυσιολογικού βάρους (odds ratio [OR]: 2.84, 95% confidence interval [CI], 1.59–5.10),(Polotsky et al.2010).



### 3.2 ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Ωστόσο ακόμα και σε ωοθυλακιορρηκτικές παχύσαρκες γυναίκες παρατηρήθηκαν ποσοστά μειωμένης αναπαραγωγικής ικανότητας ανά κύκλο (Gesink Law et al.2007). Η επηρεασμένη αναπαραγωγική λειτουργία των παχύσαρκων γυναικών ακόμα και σε ύπαρξη ωοθυλακιορρηξίας επιβεβαιώνεται από μια ακόμα μελέτη, στην οποία βρέθηκε ότι για κάθε αύξηση κατά μια μονάδα του BMI το ποσοστό επίτευξης αυτόματης σύλληψης μειώνεται κατά 4% (Van der Steeg et al.2008). Παχύσαρκες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με φυσιολογική

περιοδικότητα της εμμήνου ρύσεως εμφανίζουν κατά την παραγωγική φάση του κύκλου μειωμένο εύρος ώσεων LH, όχι όμως και της συχνότητας και μειωμένη παραγωγή προγεστερόνης κατά την ωχρινική φάση (Santoro et al.2004, Jain et al.2007)

Σε καταστάσεις παχυσαρκίας αναφέραμε ότι η υπερνισουλιναιμία προκαλεί μείωση της παραγωγής SHBG από το ήπαρ, γεγονός που οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης. Η περίσσεια του λιπώδους ιστού έχει την ικανότητα να μετατρέπει τις μεγαλύτερες ποσότητες ανδρογόνων σε οιστρογόνα, τα οποία μέσω αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης μειώνουν την έκκριση γοναδροτροφινών από τα υποφυσιακά κύτταρα (Pasquali et al.1990, Pasquali et al.2003, McCartney et al.2007). Η ελαττωμένη αυτή έκκριση γοναδροτροφινών σε συνδυασμό με το μειωμένο εύρος των ώσεων της LH διαταράσσουν την λειτουργία της ωοθήκης. Επιπρόσθετα, εκτός από την έμμεση επίδραση που ασκεί η υπερέκκριση ινσουλίνης στην ωοθήκη, δρα και άμεσα προκαλώντας την απευθείας αύξηση των ανδρογόνων που παράγονται από τα ωοθηκικά κύτταρα (Agarwal et al.1999, Greisen et al.2000).

Τέλος, οι διαταραχές στις συγκεντρώσεις των αντιποκινών που αναλύθηκαν παραπάνω δρουν ανασταλτικά στην ωοθηκική λειτουργία (Grenman et al.1984, Santoro et al.2004, Jain et al.2007). Συνεπώς, οι διαταραχές αυτές μπορούν να θεωρηθούν πιθανοί μηχανισμοί για τις ανωμαλίες στην φυσιολογία του καταμήνιου κύκλου.

### 3.3 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ- ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΜΒΡΥΟΥ

Οι παχύσαρκες γυναίκες εμφανίζουν διαφορές στους μεταβολίτες και τις ορμόνες ενδοωοθηκικά σε συγκριση με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους. Οι συστηματικές αλλαγές που χαρακτηρίζουν την παχυσαρκία, όπως η δυσλιπιδαιμία, η υπερνισουλιναιμία και η φλεγμονώδης αντίδραση, επεκτείνονται και στο ωοθυλακικό περιβάλλον σύμφωνα με τη μελέτη Robker et al.2009. Υπέρβαρες και παχύσαρκες ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων ενδοωοθυλακικά καθώς επίσης και αυξημένη έκφραση των υποδοχέων των λιποπρωτεϊνών. Όμοια

με τις συστηματικές μεταβολές, τα ωοθυλάκια εμφάνισαν αυξημένους δείκτες φλεγμονής και αυξημένη ανδρογονική δραστηριότητα. Οι αποκλίσεις αυτές από το φυσιολογικό μικροπεριβάλλον των ωοθυλακίων είναι πιθανό να οδηγούν σε «πτωχή» ποιότητα ωοκυττάρων αλλά και σε διαταραχή στη στεροειδογένεση.

Σε μια αναδρομική ανάλυση IVF αποτελεσμάτων σε 1.293 γυναίκες, παρατηρήθηκε ότι οι παχύσαρκες είχαν στατιστικά σημαντικά λιγότερα ωοκύτταρα και από αυτά ακόμα λιγότερα βρίσκονταν στην μετάφαση II σε σχέση με τις μη παχύσαρκες γυναίκες, παρά το γεγονός ότι και οι δυο ομάδες ανέπτυξαν ίδιο αριθμό ωοθυλακίων (Dokras et al.2006).

Στην πολύ πρόσφατη βιβλιογραφία προστέθηκε μια αναδρομική μελέτη που συσχετίζει το BMI>25 kg/m<sup>2</sup> με την παραγωγή μικρότερων ωοκυττάρων τα οποία έχουν λιγότερες πιθανότητες να ολοκληρώσουν την γονιμοποίηση. Τα ωοκύτταρα αυτά που θα καταφέρουν να ολοκληρώσουν την γονιμοποίηση θα φτάσουν στο στάδιο του μοριδίου γρηγορότερα σε σύγκριση με τα φυσιολογικά, όμως οι βλαστοκύστες που προκύπτουν από αυτά περιέχουν αξιοσημείωτα λιγότερα κύτταρα. Οι βλαστοκύστες αυτές καταναλώνουν μικρότερη ποσότητα γλυκόζης και εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (Leary et al. 2015).

Στον αντίποδα, μια αναδρομική μελέτη σε 426 IVF/ICSI κύκλους έρχεται σε σύγκρουση με όσα προαναφέρθηκαν, καθώς υποστηρίζει πως η παχυσαρκία δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική έκπτωση στην ποιότητα των ωοκυττάρων ή στα ποσοστά κύησης και η ποιότητα των εμβρύων επηρεάζεται μόνο σε γυναίκες κάτω των 35ετών (Metwally et al.2007). Τα μειωμένα ποσοστά κυήσεων σε παχύσαρκες γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF με δικά τους ωάρια μπορούν να βελτιωθούν με τη χρήση ωοκυττάρων από υγιείς δότριες, γεγονός που υποδεικνύει ότι η ποιότητα των ωαρίων είναι ο πρωταρχικός παράγοντας, αν και όχι μοναδικός, που επηρεάζει την αναπαραγωγική ικανότητα (Luke et al.2011, Jungheim et al. 2013).

### 3.4 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Το ενδομήτριο είναι ακόμα ένα όργανο που επηρεάζεται από το παθολογικό υπόβαθρο της παχυσαρκίας. Πολλοί ερευνητές έχουν μελετήσει την επίδραση του αυξημένου BMI στο ενδομήτριο παχύσαρκων γυναικών που υπεβλήθησαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση με δωρεά ωαρίων, θεωρώντας ότι με αυτή την προσέγγιση απομονώνουν άλλους παράγοντες που εμπλέκονται στην αναπαραγωγική δυσλειτουργία και εστιάζουν αποκλειστικά στην επίδραση του αυξημένου BMI στο ενδομήτριο. Σε αυτό το μοντέλο ερευνών, ωάρια από υγιείς δότριες φυσιολογικού BMI μεταφέρθηκαν σε παχύσαρκες γυναίκες και στη συνέχεια μελετήθηκαν τα ποσοστά εμφύτευσης. Τα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνών έρχονται σε σύγκρουση, καθώς κάποιες μελέτες υποστηρίζουν την επίδραση του BMI στα ποσοστά εμφύτευσης (Loveland et al.2001, Nichols et al.2003, Bellver et al.2013), ενώ άλλες όχι (Fedorcsak et al.2004, Dechaud et al.2006, Dokras et al.2006). Ειδικότερα, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στοιχεία (μελετήθηκαν 2.656 πρώτοι κύκλοι με δωρεά ωαρίων) βρέθηκε ότι τα ποσοστά εμφύτευσης στις παχύσαρκες λήπτριες ήταν μειωμένα σε σύγκριση με την ομάδα φυσιολογικού BMI (30.9% και 39,95 αντίστοιχα), (Bellver et al.2013)

Στις μελέτες αυτές οι παχύσαρκες γυναίκες που συμμετείχαν μπορεί να παρουσίαζαν συνοσηρότητες, όπως σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, αρτηριακή υπέρταση και πολυκυστικές ωοθήκες, επηρεάζοντας έτσι τα ποσοστά υπογονιμότητας. Δεδομένα από μια άλλη μελέτη (DeUgarte et al.2011), στην οποία έγινε μεταφορά υγίων εμβρύων σε παράνθετες μητέρες, κατέδειξαν την θετική συσχέτιση του αυξημένου σωματικού βάρους με την μειωμένη υποδεκτικότητα του ενδομητρίου. Γυναίκες με  $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$  εμφάνισαν μικρότερα ποσοστά γεννήσεων (live birth rate 25% σε σύγκριση με αυτές με  $BMI < 35 \text{ kg/m}^2$ ). Η εμφύτευση των εμβρύων πραγματοποιήθηκε σε υγιείς παρένθετες μητέρες, αποτρέποντας έτσι άλλους παράγοντες που συνυπάρχουν με την παχυσαρκία, όπως ΣΔ, αρτηριακή υπέρταση και PCOS να επηρεάσουν το αποτέλεσμα.

Αρκετά έχουν συζητηθεί και οι ιστοπαθολογικές και μοριακές ανωμαλίες που εμφανίζονται στον ενδομητρικό ιστό σε καταστάσεις αυξημένης μάζας λιπώδους ιστού. Η υπερνισουλιναιμία έχει συσχετιστεί με την μείωση των επιπέδων γλυκοδελίνης και της πρωτεΐνης σύνδεσης



IGF-1 (IGFBP1). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα χαμηλά επίπεδα γλυκοδελίνης έχουν συσχετιστεί με τις καθ' έξιν αποβολές, ενώ η IGFBP1 πραγματοποιεί συνδέσεις στην εμβryo-μητρική επιφάνεια. Καθίσταται πιθανό λοιπόν ότι τέτοιες μοριακές διαταραχές μπορεί να ευθύνονται για την υπογονιμότητα σε ενδομητρικό επίπεδο (Carrington et al.2005, Levens& Skarulis et al.2008). Η παχυσαρκία, όπως προαναφέρθηκε χαρακτηρίζεται από αύξηση διαφόρων φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL6, PAI1 και TNF), οι οποίες μπορεί να σχετίζονται αρνητικά με την εμφύτευση στον ενδομήτριο (Gosman et al.2006, Esinler et al.2008, Levens&Skarulis et al.2008). Τέλος, σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα παρατηρήθηκε δυσλειτουργία στην έκφραση πληθώρας γονιδίων στο ενδομήτριο κατά την προεμφυτευτική περίοδο σε παχύσαρκες γυναίκες σε σχέση με τις μη παχύσαρκες (Bellver et al.2011).

### 3.5 ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΕΚΤΡΩΣΗ

Αυτόματες εκτρώσεις παρατηρούνται σε ένα 12-15% όλων των κύσεων (Zinman et al.1996 ), και από αυτές η πλειοψηφία συμβαίνει πριν την 12<sup>η</sup> εβδομάδα συνήθως λόγω χρωμοσωμικών ανωμαλιών (Harlap et al.1980). Στοιχεία από πολλές μελέτες συνηγορούν στο γεγονός ότι η παχυσαρκία αποτελεί ενοχοποιητικό παράγοντα για τα αυξημένα ποσοστά αυτόματων εκτρώσεων ,ανεξαρτήτως του τρόπου σύλληψης (φυσιολογική, μετά από πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, IVF-ICSI, δωρεά ωαρίων). Ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος, ωστόσο η παχυσαρκία φαίνεται να ευθύνεται για τα αυξημένα ποσοστά αποβολών ανεξάρτητα από την συνύπαρξη συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (Fedorcsak et al.2004, Wang et al.2002, Lashen et al.2004). Το γεγονός αυτό αμφισβητήθηκε από μια μελέτη 494 ασθενών, στην οποία η πιθανότητα κύησης/ αυτόματης έκτρωσης δεν φάνηκε να επηρεάζεται από το BMI, ακόμα και μετά από προσαρμογή των δεδομένων ανάλογα με την αιτία υπογονιμότητας τα αποτελέσματα παρέμειναν ίδια (Roth et al.2003). Σε μια μετα-ανάλυση, που πραγματοποιήθηκε το 2008 με συνολικό αριθμό ασθενών > 16.000, καταγράφηκαν αυξημένα ποσοστά αυτόματων εκτρώσεων σε γυναίκες με BMI>25 kg/m<sup>2</sup> [odds ratio (OR) 1.67; 95% confidence interval (CI) 1.25-2.25, Metwally et al.2008]. Ομοίως, μια μεταγενέστερη μετα-ανάλυση 33 IVF μελετών που συμπεριέλαβε 47.967 κύκλους κατέληξε στο

συμπέρασμα ότι οι παχύσαρκες και οι υπέρβαρες γυναίκες εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά αποβολών (RR 1.31,  $P < .0001$ ) σε σύγκριση με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους (Rittenberg et al.2011).

### 3.6 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΜΗΤΡΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Η νοσογόνος παχυσαρκία κατά την εγκυμοσύνη είναι στενά συνδεδεμένη με ανωμαλίες τόσο κατά την κύηση όσο και περιγεννητικά. Οι ανωμαλίες σε παχύσαρκες μητέρες περιλαμβάνουν αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση διαβήτη κύησης, προεκλαμψίας, πρόωρο τοκετό και τοκετό με καισαρική τομή, ενώ τα νεογνά εμφανίζουν συχνά μακροσωμία, ελλείμματα του νευρικού σωλήνα, καρδιαγγειακές ανωμαλίες, υδροκεφαλία και πρόωρο νεογνικό θάνατο (Catalano et al.2006). Μία μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2008 συνέδεσε την παχυσαρκία πριν την σύλληψη με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα (Rasmussen et al.2008) και όμοια αποτελέσματα παρουσίασε και μια ακόμα μελέτη (Stothard et al.2009) καταδεικνύοντας επιπλέον αυξημένο κίνδυνο συγγενών καρδιακών ανωμαλιών.

Ο φαινότυπος της παχυσαρκίας ποικίλει καθώς πολλές παχύσαρκες γυναίκες είναι υπογόνιμες, ενώ άλλες δεν εμφανίζουν διαταραχές στην αναπαραγωγική τους ικανότητα. Ανεξάρτητα με το πόσο ήπια είναι η έκφραση του φαινότυπου, νέα στοιχεία από την βιβλιογραφία υποστηρίζουν ότι οι απόγονοι παχύσαρκων μητέρων έχουν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας λόγω παχυσαρκίας μεταγενέστερα (Laitinen et al.2012, Dabelea et al 2011). Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε παχύσαρκους απογόνους είναι άγνωστοι, αλλά ερευνητικά μοντέλα σε ζώα υποστηρίζουν ότι η μητρική παχυσαρκία προκαλεί επιγενετικές αλλαγές που οδηγούν σε παχυσαρκία στους απογόνους (Jungheim et al.2010).

## 4.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ PCOS

---

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) αποτελεί την πιο συνηθισμένη ενδοκρινική διαταραχή στις γυναίκες και συνοδεύεται από ορμονικές διαταραχές όπως η υπερανδρογοναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Γυναίκες με PCOS είναι συνήθως υπέρβαρες ή παχύσαρκες (38-66%) αν και η παχυσαρκία δεν θεωρείται ένα από τα απαραίτητα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (Balen et al. 1995, Azziz et al. 2004, Norman et al. 2007).

Η παχυσαρκία όμως επιδεινώνει την φαινοτυπική εκδήλωση του συνδρόμου. Οι περισσότερες γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν ανωμαλίες του κύκλου και πιο συγκεκριμένα ανωοθυλακιορρηξία (Gambineri et al. 2002). Σε μια βρετανική μελέτη συμπεριλήφθηκαν 1.741 γυναίκες με PCOS και παρατηρήθηκε ότι το 70% των γυναικών αυτών είχαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου. Ο επιπολασμός του συνδρόμου στις παχύσαρκες γυναίκες ήταν μεγαλύτερος (78%), (Balen et al. 1995).

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η παχυσαρκία επιδεινώνει την παθοφυσιολογική και κλινική εκδήλωση του συνδρόμου είναι πολύπλοκοι. Το κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου, ο υπερανδρογονισμός, οφείλεται στην συνδυαστική αλληλεπίδραση της αυξημένης έκκρισης LH, της σχετικής ανεπάρκειας της FSH, των αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης και AMH. Η αύξηση του σωματικού λίπους φαίνεται ότι ενισχύει τη υπερανδρογοναιμία στις γυναίκες με PCOS μέσω αύξησης της αντίστασης στην ινσουλίνη και υπερπαραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας (Lim et al. 2013). Η δράση της ινσουλίνης στις ωοθήκες οδηγεί σε υπερδιέγερση της στεροειδογένεσης και επιπλέον προκαλεί μείωση στην παραγωγή της SHBG (Pasquali & Gambineri et al. 2006, Norman et al. 2007).

Στις φυσιολογικού βάρους γυναίκες με PCOS παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα LH λόγω της ανωοθυλακιορρηξίας και των μειωμένων επιπέδων της προγεστερόνης. Ωστόσο στις παχύσαρκες γυναίκες με PCOS παρατηρείται άμβλυνση των επιπέδων LH (Pagan et al. 2006). Είναι πιθανό για αυτή την άμβλυνση να ευθύνονται μηχανισμοί που εμπλέκουν την ινσουλίνη και τη λεπτίνη και τη δράση τους στην υπόφυση αλλά όχι στον



υποθάλαμο (Lawson et al.2008, Laughlin et al. 1997). Η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, οριακά αυξημένα επίπεδα IL-6 και μειωμένη έκφραση αντιπονεκτίνης, αλλά το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών δεν φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που ευθύνεται για τη ρύθμιση των κυκλοφορούντων αντιποκινών (Svendsen et al.2012).

Δεδομένα από τη βιβλιογραφία καθορίζουν τη σημασία της απώλειας βάρους (ακόμα και μόνο 5-10% του αρχικού βάρους) στην ομαλοποίηση του ορμονικού προφίλ και του καταμήνιου κύκλου στις υπέρβαρες γυναίκες με PCOS (Tang et al. 2006, Norman et al. 2007). Το γεγονός αυτό μπορεί να αποτελέσει απόδειξη της θεωρίας ότι η παχυσαρκία επιδεινώνει τον φαινότυπο του συνδρόμου.

Οι τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF/ICSI) αποτελούν εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση σε γυναίκες που δεν απάντησαν στην κλομιφαίνη ή στην πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας με γοναδροτροφίνες. Το κατά πόσο όμως επιδεινώνει τα αποτελέσματα αυτών των τεχνικών η ύπαρξη του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί πεδίο διχασμού. Έχει υποστηριχθεί ότι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συμβάλλει στην επιδείνωση των αποτελεσμάτων της IVF καθώς αυξάνεται το BMI (Gorelick et al.2014). Σε σύγκριση με την άποψη αυτή έρχεται μία μελέτη μεγάλης κλίμακας (Provost et al.2016). Στην μελέτη αυτή, γυναίκες με PCOS μελετήθηκαν χωριστά και μόνο τα ποσοστά αυτόματων εκτρώσεων εμφανίστηκαν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα σε αυτό τον πληθυσμό, γεγονός που υποδεικνύει ότι η παχυσαρκία καθεαυτή ευθύνεται για τα πτωχά μειωμένα ποσοστά επιτυχίας στην εξωσωματική γονιμοποίηση και όχι οι συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

## 5.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

---

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αξιοσημείωτες ορμονικές αλλαγές που μπορούν να επηρεάσουν την αναπαραγωγική λειτουργία. Ενώ στο γυναικείο πληθυσμό έχουν περιγραφεί και αναλυθεί πολλές διαταραχές που απορρέουν από την αυξημένη μάζα λιπώδους ιστού, στον άνδρα οι συνέπειες της παχυσαρκίας δεν έχουν χαρακτηριστεί επαρκώς.

### 5.1 ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι το κοιλιακό λίπος οδηγεί σε μεταβολή του φυσιολογικού ορμονικού προφίλ με μειωμένα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης, γοναδοτροφινών και ως συνέπεια αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων (Giagulli et al.1994, Tchernof et al.1995). Η περίσσεια οιστραδιόλης και οιστρονής αποδίδεται στην μεγαλύτερη αρωματοποίηση των ανδρογόνων στον λιπώδη ιστό. Η διατήρηση της σπερματογένεσης ελέγχεται από τις γοναδοτροπίνες και τα ανδρογόνα, και τα οιστρογόνα αποτελούν ρυθμιστικό παράγοντα αυτών των ορμονών.

Ομοίως με τον γυναικείο πληθυσμό, η αντρική παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και αντιρροπιστική υπερινσουλιναμία. Η μείωση της SHBG, που έχει παρατηρηθεί σε παχύσαρκους άντρες και είναι αποτέλεσμα της υπερινσουλιναμίας (Stellato et al.2000), ενισχύει τη σημασία των χαμηλών επιπέδων ολικής τεστοστερόνης. Το ελεύθερο κλάσμα της τεστοστερόνης είναι μεγαλύτερο με συνέπεια την αρωματοποίηση προς οιστρογόνα στην περιφέρεια. (Globerman et al. 2005).

Όπως αναφέραμε τα οιστρογόνα των παχύσαρκων ανδρών είναι αυξημένα και είναι πιθανό να επιδρούν στον γεννητικό άξονα με αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση μειώνοντας την έκκριση LH και FSH. Η διαταραχή αυτή στην έκκριση των γοναδοτροφινών είναι πιθανό να οδηγεί σε μειωμένη λειτουργικότητα των όρχεων με αποτέλεσμα τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης τόσο ενδορχικά όσο και στην κυκλοφορία (de Boer et al. 2005)

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (Winters et al. 2006, Globerman et al. 2005), τα επίπεδα της ινχίμπίνης Β είναι μειωμένα στους παχύσαρκους άνδρες σε σχέση με τους φυσιολογικού βάρους. Η μείωση της ινχίμπίνης Β αντικατοπτρίζει την δυσλειτουργία των κυττάρων Sertoli και άρα τη διαταραγμένη σπερματογένεση (Kumanov et al. 2006).

## 5.2 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε στυτική δυσλειτουργία είναι πολύπλοκο να κατανοηθούν, καθώς έχουν νευρολογικό, αγγειακό και ενδοκρινικό υπόστρωμα. Οι ορμονικές αλλαγές που αναλύθηκαν παραπάνω (χαμηλά επίπεδα Τ) σε συνάθροιση με την αυξημένη παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές της στύσης. Η υπερφλεγμονώδης κατάσταση που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία προκαλεί διαταραχές του ενδοθηλίου και επομένως ανωμαλίες στην στυτική λειτουργία.

Κλινικές μελέτες έχουν συνδέσει την παχυσαρκία με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας, με ποσοστά που αγγίζουν το 45% σε άτομα με  $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$  (Bacon et al. 2003). Αντιστοίχα, σε μελέτη στην οποία καταγράφηκαν άνδρες με στυτική δυσλειτουργία το ποσοστό των υπέρβαρων ή παχύσαρκων ανήλθε στο 79% (Feldman et al. 1994). Τέλος δεδομένα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία καθιστούν την στυτική δυσλειτουργία έναν από τους σημαντικούς παράγοντες που ευθύνονται για την υπογονιμότητα (Chung et al. 1999, Seftel et al. 2006).

## 5.3 ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Δεδομένα από 3 μεγάλες επιδημιολογικές εργασίες που μελέτησαν υπογόνιμα ζευγάρια, συσχετίζουν τον κίνδυνο υπογονιμότητας με το αυξημένο BMI του άνδρα (Salmen et al. 2006, Ngyen et al. 2007, Ramlau-Hansen et al. 2007). Ειδικότερα, 47.835 εγκυμονούσες γυναίκες μελετήθηκαν και τα αποτελέσματα που προέκυψαν έδειξαν ότι ζευγάρια στα οποία ο άνδρας ήταν υπέρβαρος ( $BMI 25-29,9 \text{ kg/m}^2$ ) και παχύσαρκος ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) είχαν μικρότερη πιθανότητα σύλληψης σε διάστημα 12 μηνών (OR: 1.15 (95% CI 1.09–1.22) και 1.49 (95% CI 1.34–1.64))

αντίστοιχα. Διάφορες μελέτες παρατήρησαν μία δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ αυξανόμενου BMI και υπογονιμότητας με σταθεροποίηση όμως για τιμές BMI>35 kg/m<sup>2</sup> (Salmen et al.2006).

#### 5.4 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΙΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ

Διάφορες έρευνες που έγιναν για να συσχετίσουν τις συνέπειες της παχυσαρκίας με τα επιμέρους χαρακτηριστικά του σπέρματος, κατέδειξαν την αρνητική επίδραση της παχυσαρκίας στη συγκέντρωση του σπέρματος ή/και τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων (Jensen et al.2004, Paasch et al.2010). Σύμφωνα με Jensen et al.2004, ο επιπολασμός της ολιγοζωοσπερμίας ήταν αυξημένος στους υπέρβαρους και παχύσαρκους άνδρες σε σύγκριση με τους φυσιολογικού βάρους άνδρες (24,4% και 21,7% αντίστοιχα).

Στον αντίποδα υπάρχουν στοιχεία που δεν επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση του BMI με τις παραμέτρους του σπέρματος (Aggerholm et al.2008, Duits et al.2010). Το 2010 μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι δεν υπήρχε καμία επίπτωση στην συγκέντρωση του σπέρματος, ωστόσο η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε δεδομένα μόνο από πέντε μελέτες. Τέλος, μια μεταγενέστερη μετα-ανάλυση (δείγμα:13.077 ) κατέληξε σε αποτελέσματα που ενοχοποιούν την παχυσαρκία για ελάττωση της συγκέντρωσης του σπέρματος (Sermondade et al.2013).

Μια ακόμα πιθανή συνέπεια της παχυσαρκίας εκτός από την μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων, είναι η πτώση του ποσοστού των κινητών σπερματοζωαρίων και η διαταραγμένη μορφολογία τους. Από την μελέτη του Jensen et al. δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου BMI και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. Δεδομένα από άλλη μελέτη καταδεικνύουν την αρνητική συσχέτιση του BMI με τον αριθμό των κινητών σπερματοζωαρίων, καθώς σε φυσιολογικούς άνδρες υπήρχαν 18,6 εκατομμύρια κινητά σπερματοζωάρια, στους υπέρβαρους 3,6 εκατομμύρια και στους παχύσαρκους 0,7 εκατομμύρια (Kort et al.2006). Πέρα από την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, η παχυσαρκία οδηγεί και σε μεταβολές στην μορφολογία τους σύμφωνα με (Hammoud et al.2008).

## 6.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΩΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ (ART)

---

Ο όρος ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αναφέρεται σε θεραπείες που αναπτύχθηκαν για να βοηθήσουν υπογόνιμα ζευγάρια να επιτύχουν κύηση. Οι δύο κύριες κατηγορίες είναι η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με κλομιφαίνη ή γοναδοτροφίνες και η εξωσωματική γονιμοποίηση με ή χωρίς μικρογονιμοποίηση (ICSI). Η έρευνα διαφόρων μελετών σχετικά με την επίδραση της παχυσαρκίας στις τεχνικές της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αποκαλύπτει αντιφατικά ευρήματα.

### 6.1 ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ

Οι αιτίες της υπογονιμότητας στο γυναικείο παχύσαρκο πληθυσμό είναι ποικίλες και σχετίζονται με διαταραχές σε καίριες λειτουργίες του αναπαραγωγικού άξονα. Η συχνότερη διαταραχή είναι η χρόνια ανωοθυλακιορρηξία, η οποία εμφανίζεται κλινικά με αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια. Ανάλογα με τα επίπεδα FSH και οιστρογόνων οι ασθενείς αυτές χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες :

- α)υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός, Όπου παρατηρούνται μειωμένα ποσά γοναδοτροφινών(WHO I)
- β)υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός(WHOIII),αυξημένες συγκεντρώσεις γοναδοτροφινών και χαμηλά οιστρογόνα
- γ) νορμογοναδοτροφικός υπογοναδισμός που χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα FSH και οιστρογόνων(WHOII). Η τελευταία κατηγορία αποτελεί την πιο συχνή διαταραχή ωοθηκικής λειτουργίας και αφορά κυρίως τις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Laven et al.2002, Rowe et al.2000).

#### Κλομιφαίνη

Για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στις γυναίκες αυτές έχουν προταθεί πολλές θεραπευτικές μέθοδοι με την κιτρική κλομιφαίνη να αποτελεί θεραπεία εκλογής. Τα ποσοστά επίτευξης ωοθυλακιορρηξίας σε διάστημα 6 μηνών ανέρχονται στο 60% και σε ένα χρόνο στο 90%

(Messinis et al. 2005). Ωστόσο κάποιες γυναίκες εμφανίζουν αντίσταση στην κλομιφαίνη και ένας από τους παράγοντες που ευθύνονται για αυτή τη διαταραχή είναι το αυξημένο BMI. Σύμφωνα με Imani et al.2000, οι παχύσαρκες ασθενείς εμφάνισαν αντίσταση στην κλομιφαίνη σε μεγαλύτερα ποσοστά σε σχέση με τις φυσιολογικού βάρους ασθενείς (OR 0.92 ,CI (0.88-0.96). Σε μια μελέτη κοορτής , παχύσαρκες ασθενείς με PCOS που υπεβλήθησαν σε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με κλομιφαίνη ή γοναδοτροφίνες εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας σε διάστημα 6 μηνών. Πιο συγκριμένα, 79% των γυναικών με BMI: 18–24 kg/m<sup>2</sup> πέτυχαν ωοθυλακιορρηξία, ενώ μόνο το 15,3% των παχύσαρκων γυναικών BMI30–34 kg/m<sup>2</sup> απάντησε στη θεραπεία στο διάστημα αυτό (Al-Azemi et al. 2004).

### Γοναδοτροπίνες

Η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με εξωγενή χορήγηση χαμηλών δόσεων γοναδοτροφινών αποτελεί ένδειξη σε ασθενείς που δεν απάντησαν στην κλομιφαίνη. Η παχυσαρκία, σύμφωνα με πολλές μελέτες, φαίνεται ότι έχει αρνητική συσχέτιση με την επίτευξη ωοθυλακιορρηξίας. Σε ασθενείς με BMI>28 kg/m<sup>2</sup> τα ποσοστά ωοθυλακιορρηξίας ήταν μικρότερα σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογικό βάρος (Hamilton-Fairley et al.1992) Η επίπτωση της παχυσαρκίας στην θεραπεία με γοναδοτροπίνες δεν αφορά μόνο την αποτυχία επίτευξης ωοθυλακιορρηξίας αλλά επηρεάζει και τη δόση FSH που απαιτείται. Πιο συγκεκριμένα, στις παχύσαρκες ασθενείς συγκριτικά με τις φυσιολογικού βάρους γυναίκες, παρατηρήθηκε αύξηση της απαιτούμενης ποσότητας γοναδοτροφινών (Ballen et al.2006). Μία μετα-ανάλυση κατέδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και της δόσης γοναδοτροπινών που απαιτούνται για την επίτευξη ωοθυλακιορρηξίας, με τις παχύσαρκες γυναίκες να χρειάζονται κατά μέσο όρο 771 IU περισσότερες μονάδες γοναδοτροφινών (95% CI:700–842) (Mulders et al.2003).

Σύμφωνα με Fedorcsak et al.2001, η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με μια σχετική αντίσταση στις γοναδοτροπίνες, γεγονός που θεωρείται απόρροια της αντίστασης στην ινσουλίνη που εμφανίζεται στον παχύσαρκο πληθυσμό (Homburg et al.1996, Fulghesu et al.1997, Dale et al. 1998) . Σε αυτή τη σχετική αντίσταση στις γοναδοτροπίνες συμβάλλουν



και τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ενδοωοθυλακικά. Η λεπτίνη δρα ανασταλτικά επάνω στα κοκκώδη κύτταρα, τα οποία διεγείρονται από την FSH προς στεροειδογένεση, με αποτέλεσμα να απαιτούνται μεγαλύτερες ποσότητες γοναδοτροπινών στις παχύσαρκες γυναίκες προκειμένου να αντισταθμίσουν την αυξημένη ανασταλτική δράση της λεπτίνης (Agarwal et al. 1999, Tamer Erel & Senturk et al.2009).

## 6.2 IVF/ICSI

Η σχέση παχυσαρκίας και των αποτελεσμάτων της εξωσωματικής γονιμοποίησης έχει μελετηθεί από πολλούς ερευνητές με αντικρουόμενα δεδομένα να προκύπτουν. Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία συγκαταλέγονται μελέτες που αφορούν την απάντηση στις γοναδοτροπίνες, τα ποσοστά αυτόματων εκτρώσεων, την εμφύτευση του εμβρύου, την ύπαρξη κύησης και το ποσοστό γεννήσεων ζώντων εμβρύων των παχύσαρκων γυναικών σε σύγκριση με μη παχύσαρκες γυναίκες.

Μία παράμετρος που βρέθηκε επηρεασμένη από το αυξημένο BMI είναι η απαντητικότητα των ωοθηκών στις γοναδοτροπίνες κατά τη διαδικασία της ωοθηκικής διέγερσης. Αναλυτικότερα, οι παχύσαρκες που υποβλήθηκαν σε ωοθηκική διέγερση χρειάστηκαν αυξημένα ποσά γοναδοτροφινών και η διάρκεια των πρωτοκόλλων διέγερσης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μεγαλύτερη συγκριτικά με ασθενείς φυσιολογικού BMI (Tang et al 2006, Tso et al.2009).

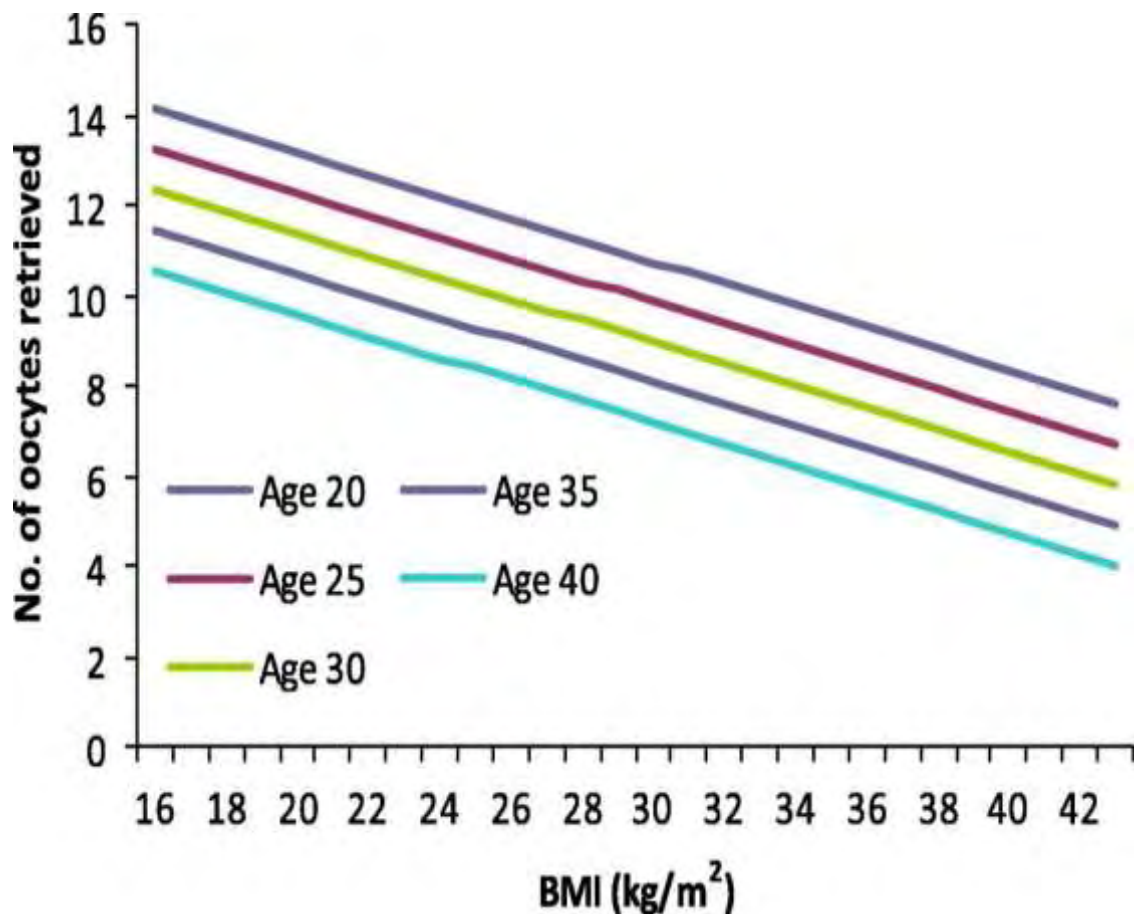
Ο αριθμός των ωαρίων που συλλέγονται από παχύσαρκες και φυσιολογικές γυναίκες παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε πολλές μελέτες. Μία αναδρομική 1.293 γυναικών υποστηρίζει ότι ενώ ο αριθμός των ωοθυλακίων δεν διέφερε μεταξύ παχύσαρκων και μη γυναικών, τα ωοκύτταρα που συλλέχθηκαν ήταν λιγότερα στις παχύσαρκες γυναίκες και από αυτά ακόμα μικρότερος αριθμός βρισκόταν στη μετάφαση II μελέτη (Dokras et al.2006).

Στον αντίποδα βρίσκεται μια άλλη μελέτη (Bellver et al.2010) με 6.500 κύκλους που δεν επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα, βρέθηκαν όμως μικρότερα ποσοστά εμφύτευσης, κύησης και γεννήσεων ζώντων εμβρύων. Η διαφορά στα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών όμως μπορεί να

αφορά τα διαφορετικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς σε όλες τις μελέτες που συσχέτισαν τον αριθμό ωαρίων με το BMI χρησιμοποιήθηκε το μακρύ πρωτόκολλο με GnRH αγωνιστές ενώ στην μελέτη Bellver et al.2000, χρησιμοποιήθηκαν GnRH ανταγωνιστές για τη διέγερση των ωοθηκών.

Τέλος, μια πολύ πρόσφατη μελέτη κοορτής με 239.127 κύκλους αναφέρει ότι ο μέσος αριθμός των ωοκυττάρων που συλλέχτηκαν ήταν αντιστρόφως ανάλογος με το BMI, εμφανίζοντας πτωτική πορεία καθώς αυξανόταν το BMI (Provost et al.2016) . Όμοια αποτέλεσμα εμφανίζονται και στα στοιχεία από Pinborg et al.2011, που καταδεικνύουν ότι ο αριθμός των ωαρίων που συλλέγονται βρίσκεται γραμμική συνάρτηση με την ηλικία και το BMI (Εικόνα 2).

ΕΙΚΟΝΑ 2.

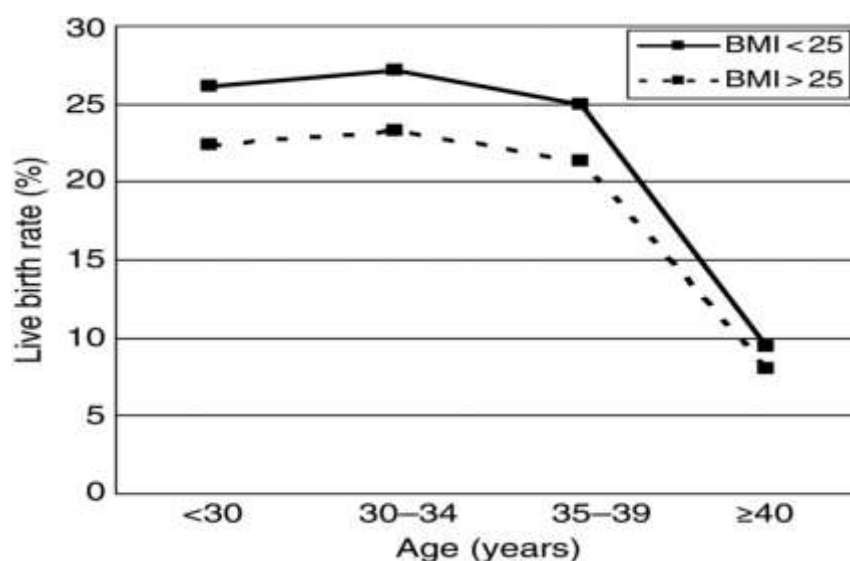


Ποσοστά κύησης - γεννήσεων ζώντων (Clinical pregnancy- live birth rate)



Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και των αναπαραγωγικών αποτελεσμάτων της εξωσωματικής γονιμοποίησης, συγκεκριμένα των ποσοστών κύησης (clinical pregnancy rate -CPR) και των γεννήσεων ζώντων εμβρύων (live birth rate- LBR) καθώς υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις. Παλαιότερα στοιχεία δεν θεωρούσαν το αυξημένο BMI επιβαρυντικό παράγοντα για τα αποτελέσματα της IVF (Deschaud et al.2004, Mataliotakis et al.2008), με τα σημερινά δεδομένα όμως αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που ευθύνεται για χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας στην εξωσωματική γονιμοποίηση (Fedorcsak et al.2004, Moragianni et al.2012). Η μεγαλύτερη και πιο πρόσφατη μετα- ανάλυση (Rittenberg et al.2011) συμπεριέλαβε 43.000 κύκλους από 33 μελέτες και κατέληξε πως γυναίκες με BMI>25 kg/m<sup>2</sup> εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά κυήσεων (RR:0.90 p<0.0001) αλλά και γεννήσεων (RR:0,84 p<0.0001) σε σύγκριση με γυναίκες με BMI< 25 kg/m<sup>2</sup>. Το μειονέκτημα όμως αυτής της μετα-ανάλυσης είναι η μη προσαρμογή των αποτελεσμάτων σε συνδυασμό με άλλες μεταβλητές όπως το κάπνισμα και η ηλικία.

Σύμφωνα με Sneed et al.2008, το BMI έχει καθοριστικό ρόλο μόνο σε γυναίκες κάτω των 38 ετών. Οι ωοθήκες εφεδρείες μειώνονται με την πάροδο του χρόνου και η παχυσαρκία δεν φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντική επίπτωση σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (Εικόνα 4)..



Εικόνα 4.

Εκτός από την συσχέτιση της ηλικίας με το BMI, αξιοσημείωτη είναι και η μελέτη της επίδρασης της παχυσαρκίας που αφορά και τα δύο μέλη του ζευγαριού. Ο συνδυασμός της γυναικείας με την ανδρική παχυσαρκία φάνηκε σε μία μελέτη κοορτής (Petersen et al. 2013) ότι είχε στατιστικά σημαντική επίπτωση στο ποσοστό γεννήσεων ζώντων εμβρύων. Συνολικά 12.566 ζευγάρια μελετήθηκαν σε 25.191 IVF/ICSI κύκλους. Τα ζευγάρια που υπεβλήθησαν σε IVF και είχαν και οι δύο BMI>25 kg/m<sup>2</sup> είχαν χαμηλότερα ποσοστά γεννήσεων (OR:0,73, 95% CI 0,48-1,11) σε σχέση με τα ζευγάρια με BMI<25 kg/m<sup>2</sup>. Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι το BMI δεν φάνηκε να εμφανίζεται στατικά σημαντικό στην πιθανότητα γέννησης ζώντων εμβρύων μετά από ICSI.

Παρόμοια αποτέλεσμα εξάχθηκαν και από μια μεγάλης κλίμακας αναδρομική μελέτη (Provost et al.2016). Ο γυναικείος πληθυσμός που μελετήθηκε χωρίστηκε σε έξι κατηγορίες ανάλογα με το BMI: ελλιποβαρείς (16,0-18,4 kg/m<sup>2</sup>), φυσιολογικοί (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), υπέρβαροι (25,-29,9 kg/m<sup>2</sup>), παχύσαρκοι κατηγορίας I (30,0-34,4 kg/m<sup>2</sup>), παχύσαρκοι κατηγορίας II (35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup>), παχύσαρκοι κατηγορία III (40-45,9kg/m<sup>2</sup>), νοσογόνος παχυσαρκία BMI(46,0-49,9 kg/m<sup>2</sup>), υπερνοσογόνος παχυσαρκία BMI>50 kg/m<sup>2</sup>. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν αφορούσαν προοδευτική μείωση των ποσοστών εμφύτευσης /κύησης/ γεννήσεων ζώντων εμβρύων όσο αυξανόταν το BMI. Χαρακτηριστικά, το ποσοστό γεννήσεων που ήταν η πρωταρχική παράμετρος που μελετήθηκε εμφανιζόταν ελαττωμένο συγκριτικά με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους που αποτελούσαν την ομάδα-κοντρόλ. Σημαντική προσέγγιση σ αυτή τη μελέτη είναι η ανάλυση αποτελεσμάτων χωριστά για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ώστε να διερευνηθεί αποκλειστικά η επίδραση της παχυσαρκίας στην επιτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

## 7.ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

---

Η παχυσαρκία και οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της στην υγεία είναι καλά γνώστες στην επιστημονική κοινότητα. Μια παλαιότερη μελέτη 28.000 υπέρβαρων γυναικών απέδειξε ότι η απώλεια βάρους δρα ευεργετικά μειώνοντας κατά 25% τον κίνδυνο θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις και καρκίνο (Williamson et al.1995).

Επιπλέον, η μείωση του σωματικού βάρους σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες φάνηκε να αυξάνει τα ποσοστά σύλληψης και τις κύσεις χωρίς επιπλοκές (Hollmann et al. 1996), ωστόσο υπάρχουν λίγες μελέτες στην βιβλιογραφία που διερευνούν την απώλεια βάρους σε σχέση με τα αποτελέσματα στην εξωσωματική γονιμοποίηση . Σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση (Sim et al.2014), η απώλεια βάρους, είτε μέσω διατροφικών αλλαγών, φαρμακευτικής αγωγής είτε μέσω βαριατρικής χειρουργικής, βελτίωσε σημαντικά τα αποτελέσματα των ιατρικά υποβοηθούμενων αναπαραγωγικών τεχνολογιών (ART). Οι επιπλοκές κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω αυξημένου BMI ,που αναλύθηκαν παραπάνω, οδηγούν στο συμπέρασμα πως είναι η επιβεβλημένη η απώλεια βάρους πριν την σύλληψη καθώς επίσης και η περιορισμένη αύξηση του κατά την διάρκεια της κύησης (Moran et al.2013, Nelson et al.2007).

### 7.1 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ

Η τροποποίηση του σύγχρονου τρόπου ζωής, με αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες και τακτική άσκηση αποτελούν την πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της παχυσαρκίας (Pate et al. 1995). Η απώλεια βάρους ακόμα και σε ποσοστό 5-10% μειώνει επιτυχώς την αντίσταση στην ινσουλίνη επαναφέροντας την περιοδικότητα του κύκλου και την ωοθυλακιόρρηξία (Crosignani et al.2003, Holte et al.1995). Η σύγχρονη βιβλιογραφία προτείνει απώλεια βάρους σε ποσοστό 7% και άσκηση (π.χ περπάτημα) για τουλάχιστον 150 λεπτά εβδομαδιαίως (Wyatt et al.2013, American Diabetes Association et al.2013). Η μείωση της θερμιδικής

πρόσληψης κατά 500–1.000 kcal/ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια 0,5- 1 kg σε διάστημα μιας εβδομάδος. Για την μείωση του συνολικού σωματικού βάρους κατά 10% σε περίοδο 6 μηνων συστήνεται θερμιδική πρόσληψη 1.000–1.200 kcal/ημέρα ( [National Institutes of Health et al.1998](#)). Ο πιο σημαντικός παραγοντας που αφορά τις διατροφικές αλλαγές είναι ο περιορισμός των θερμίδων και όχι τόσο η διατροφική σύνθεση ([Sacks et al.2009](#), [Wyatt et al.2013](#)). Η διαχείριση του βάρους έχει φανεί ότι είναι πιο αποτελεσματική όταν οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής αφορούν τόσο τις διατροφικές συνηθειές, την σωματική άσκηση όσο και την ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών ([Moran et al.2013](#)).

Συμφώνα με [Clark et al. 1998](#), 67 παχύσαρκες γυναίκες με ανωθυλακιορρηξία μετά την απώλεια 10kg μέσα σε διάστημα 6 μηνών ανέκτησαν φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία σε ποσοστό 90% και 78% από αυτές πέτυχαν σύλληψη .Η απώλεια βάρους φαίνεται να επηρεάζει και τα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης, μειώνοντας τον αριθμό ART κύκλων που απαιτούνται ώστε να επιτευχθεί κύηση ή/και μειώνοντας τα ποσοστά ακύρωσης των κύκλων ([Sim et al.2014](#),[Awartani et al.2012](#)). Επιπρόσθετα, ακόμα και η μικρή απώλεια βάρους σε σύντομο χρονικό διάστημα πριν την εξωσωματική γονιμοποίηση σχετίζεται με καλύτερη ποιότητα ωοκυττάρων που βρίσκονται στη μετάφαση II([Chavarro et a.2012](#)).

Μελέτες που αφορούν την απώλεια βάρους και την επίδραση στην αναπαραγωγική λειτουργία των ανδρών, καταδεικνύουν βελτίωση στην μορφολογία των σπερματοζωαρίων αλλά και αύξηση στον συνολικό αριθμό τους ([Chavarro et al.2012](#)). Η μείωση του συνολικού βάρους βελτιώνει και το ενδοκρινικό προφίλ με αύξηση της SHBG και της συνολικής τεστοστερόνης ([Hakonsen et al.2011](#)).

Η βραχυπρόθεσμη αλλά και η μακροπρόθεσμη διατήρηση της απώλειας βάρους παρουσιάζει αυξημένο βαθμό δυσκολίας. Σε μια συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι μόνο 15% ήταν σε θέση να συντηρήσουν την αρχική απώλεια βάρους ([Ayyad et al.2000](#)). Ωστόσο, σύμφωνα με [Norman et al. 2004](#), ακόμα και μια μικρή μείωση βάρους μπορεί να έχει βραχυπρόθεσμα αλλά εμφανή αποτελέσματα στο μεταβολισμό και στην αναπαραγωγική ικανότητα ανά κύκλο.

## 7.2 ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Εκτός από τις αλλαγές στον τρόπο ζωής για την απώλεια βάρους, αρκετή συζήτηση έχει γίνει και για την χρήση φαρμακευτικών ουσιών ως μέσο μείωσης του βάρους. Η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να θεωρηθεί εναλλακτική λύση για γυναίκες με BMI>30 kg/m<sup>2</sup> ή για γυναίκες με BMI >27 kg/m<sup>2</sup> με άλλα συνοδά νοσήματα, αφού έχει αποτύχει η ρύθμιση του βάρους μετά από ένα διάστημα 6 μηνών. Η μέση απώλεια βάρους με μία φαρμακευτική ουσία κυμαίνεται μεταξύ 2-4 kg σε διάστημα θεραπείας 7-48 εβδομάδων (Haddock et al.2002). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας, όπως και ο συνδυασμός της φαρμακευτικής αγωγής με αλλαγή στον τρόπο ζωής, μπορούν να επιφέρουν μεγαλύτερη μείωση του βάρους (Wadden et al.2005)

Μέχρι πρόσφατα, το μόνο φάρμακο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας ήταν η ορλιστάτη. Αναστέλλει την υδρόλυση του λίπους που προσλαμβάνεται από την διατροφή σε ελεύθερα λιπαρά οξέα, με αποτέλεσμα την μειωμένη απορρόφηση λίπους από το έντερο μέχρι και 30% (American Society for Reproductive Medicine et al.2008). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι κατά την χρήση της ορλιστάτης πρέπει να χορηγείται συμπληρωματικά και βιταμίνη D, καθώς προκαλεί δυσαπορρόφηση και των υδατοδιαλυτών βιταμινών (American Society for Reproductive Medicine et al.2015).

Η μετφορμίνη ανήκει στην οικογένεια των διγουανιδίων, που είναι ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης και η χρήση της έχει προταθεί για την απώλεια βάρους, δεδομένου ότι μειώνει την κυκλοφορούσα ινσουλίνη (Pasquali et al.2000, Crave et al.1995). Μόνο η χρήση της μετφορμίνης δεν εμφάνισε αποτελέσματα στην μείωση του βάρους, ο συνδυασμός της όμως με δίαιτες με χαμηλή θερμιδική πρόσληψη οδήγησε σε απώλεια βάρους (Pasquali et al.2000). Η χρήση της μετφορμίνης πριν ή κατά τη διάρκεια της IVF σε γυναίκες με PCOS δεν επηρεάζει το ποσοστό κύησης ούτε το ποσοστό γεννήσεων σύμφωνα με Tso et al.2009.

### 7.3 ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο όρος βariatική χειρουργική αναφέρεται στο σύνολο των χειρουργικών επεμβάσεων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας. Μακροχρόνιες έρευνες έχουν δείξει ότι οι βariatικές επεμβάσεις επιτυγχάνουν σημαντική απώλεια βάρους και βελτίωση των συνόδων νοσημάτων που εμφανίζονται με την παχυσαρκία (Buchwald et al.2004, Calle et al.2003). Σύμφωνα με Santry et al.2005, παχύσαρκοι ασθενείς με BMI >40 kg/m<sup>2</sup> ή BMI >35 kg/m<sup>2</sup> με συνοδά νοσήματα (σακχαρώδης διαβήτης, υπνική άπνοια, δυσλιπιδαιμίες) είναι υποψήφιοι για αντιμετώπιση παχυσαρκίας μέσω βariatικής χειρουργικής.

Οι βariatικές επεμβάσεις που χρησιμοποιούνται σήμερα στοχεύουν είτε στον περιορισμό του στομάχου [π.χ. κάθετη γαστρεκτομή-sleeve gastrectomy, γαστρικός δακτύλιος (LAGB)] είτε στον περιορισμό της απορρόφησης των θρεπτικών στοιχείων (γαστρικό by-pass Roux-en-Y). Στις ΗΠΑ η πιο συχνή μέθοδος που επιλέγεται είναι το γαστρικό by-pass. Η απώλεια βάρους είναι ταχύτερη και τα αποτελέσματα παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Buchwald et al.2004) ωστόσο συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο δυσαπορρόφησης θρεπτικών συστατικών και ανάγκη διατροφικής υποκατάστασης τους (Maggard et al.2008).

Το διαταραγμένο ορμονικό προφίλ που εμφανίζεται σε παχύσαρκες γυναίκες παρουσιάζει βελτίωση πλησιάζοντας το φυσιολογικό με τη χρήση βariatικών τεχνικών. Πιο συγκεκριμένα, διάφορες μελέτες παρουσίασαν αύξηση της SHBG, μείωση της ολικής τεστοστερόνης και των οιστρογόνων, και αύξηση της FSH και LH (Victor et al.1987, Bastounis et al.1998, Rochester et al.2009).

Στην μελέτη του Rochester et al., μετρήσεις στα επίπεδα της FSH και LH, οιστραδιόλης και προγεστερόνης στα ούρα γυναικών μετά από χειρουργική απώλεια βάρους, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η προγεστερόνη κατά την ωχρινική φάση διπλασιάστηκε (χωρίς να φτάνει τα επίπεδα φυσιολογικών γυναικών). Τα επίπεδα της LH σε όλη τη διάρκεια του κύκλου σχεδόν διπλασιάστηκαν φτάνοντας τα επίπεδα των φυσιολογικών γυναικών γεγονός που υποδεικνύει την μερική αποκατάσταση της ωχρινικής φάσης μετά από χειρουργική απώλεια βάρους.

Σύμφωνα με στοιχεία από την βιβλιογραφία τα οφέλη της βariatικής χειρουργικής στην αναπαραγωγική λειτουργία είναι ποικίλα. Οι



επεμβατικές μέθοδοι για την απώλεια βάρους έχουν συσχετιστεί με αποκατάσταση της περιοδικότητας του κύκλου και της ωοθυλακιορρηξίας, μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης και την αύξηση της πιθανότητας κύησης (Merhi et al.2009). Επιπλέον στα πλεονεκτήματα των βαριατρικών επεμβάσεων κατατάσσονται και οι μειωμένες επιπλοκές κατά την διάρκεια της κύησης όπως ο διαβήτης της κύησης, η προεκλαμψία και η μακροσωμία. Από την άλλη ωστόσο απαιτείται μεγάλη επαγρύπνηση κατά την εγκυμοσύνη, καθώς το ιστορικό βαριατρικής επέμβασης έχει συσχετιστεί με μικρότερη διάρκεια κύησης, μικροσωμικά έμβρυα και αυξημένο κίνδυνο νεογνικής θνησιμότητας (Johansson et al.2015).

Η απώλεια βάρους με χειρουργικές μεθόδους στους άνδρες δρα ευνοϊκά, όπως και στις γυναίκες, στην σεξουαλική λειτουργία και τη γονιμότητα, αυξάνοντας την ολική και ελεύθερη τεστοστερόνη και την SHBG, μειώνοντας τα επίπεδα των οιστρογόνων (Reis et al.2012). Ωστόσο αναφέρονται στην βιβλιογραφία περιστατικά, στα οποία παχύσαρκοι άνδρες μετά από βαριατρική επέμβαση εμφάνισαν επιδείνωση της ποιότητας του σπέρματος, γεγονός που αποδόθηκε σε διατροφικά ελλείμματα τα οποία επηρέασαν την σπερματογένεση (Lazaros et al.2012, di Frega et al.2005, Sermondade et al.2012). Τα περιορισμένα αυτά στοιχεία καθιστούν επιβεβλημένη την διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

---

Η παχυσαρκία είναι ένα πρόβλημα της δημόσιας υγείας με ολοένα και μεγαλύτερες διαστάσεις. Ένας μεγάλος αριθμός ορμονικών και κλινικών αλλαγών που σχετίζονται με την αναπαραγωγική λειτουργία και των δύο φύλων παρατηρούνται σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο η παχυσαρκία παραβιάζει την αναπαραγωγή απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Μεταβολές στα επίπεδα των αντιποκινών, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αύξηση των ανδρογόνων φαίνεται να διαταράσσουν την φυσιολογική σηματοδότηση στον γεννητικό άξονα, με συνέπεια διαταραχές στην ωοθυλακιορρηξία, στην ποιότητα των ωοκυττάρων, στην υποδεκτικότητα του ενδομητρίου και επιπλοκές κατά την διάρκεια της κύησης. Επιπλέον, αν και υπάρχει αντιπαράθεση στην βιβλιογραφία, η παχυσαρκία φαίνεται να επιδρά αρνητικά και στα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Για αυτό το λόγο οι ασθενείς θα πρέπει ωθούνται να επιτύχουν ένα φυσιολογικό BMI πριν την θεραπευτική αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, πάντα όμως λαμβάνοντας υπ' όψιν την μείωση της αναπαραγωγικής ικανότητας με την αύξηση της ηλικίας. Η απώλεια βάρους μέσω αλλαγής του τρόπου ζωής παραμένει πρώτης γραμμής επιλογή, καθώς η υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με την βαριατρική χειρουργική και τα αποτελέσματα της στην αναπαραγωγική ικανότητα είναι περιορισμένη.



## 9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

- ACOG Committee on Obstetric Practice. Obesity in pregnancy. ACOG committee opinion. No. 549. *Obstet Gynecol* 2013;121:213–7.
- Agarwal, S.K., Vogel, K., Weitsman, S.R., and Magoffin, D.A. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1072–1076
- Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil Steril* 2008;90:619–626.
- Al-Azemi M, Omu FE & Omu AE “The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome.” *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2004; 270: 205–210
- Amato G, Conte M, Mazziotti G, Lalli E, Vitolo G, Tucker AT, Bellastella A, Carella C & Izzo A Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101:1177–118
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013;36:S11–66.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K et al. (1999) Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257,79–83.
- Awartani KA, Al-Sahan N, Al-Hassan SH, Coskun S. Effect of weight loss in morbidly obese infertile women on IVF outcome. *Fertil Steril* 2012; 98: S204.
- Ayyad C, Andersen T (2000) Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev* 1:113–119
- Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453e62.
- Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med* 2003;139:161–8.
- Balen A, Platteau P, Andersen A, Devroey P, Sørensen P, Helmggaard L, Arce J. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with
- Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C & Jacobs HS Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction* 1995;10 2107–2111.
- Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Syrigos K, Zbar A, Makri GG, Alexiou D. Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. *Eur Surg Res* 1998;30:43–7.

Bellver J, Ayllon Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, et al. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril* 2010;93:447–54.

Bellver J, Martínez-Conejero JA, Labarta E, et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. *Fert Steril* 2011;95:2335-44

Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohi J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril* 2007;88:446–51.

Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003;79:1136–40.

Berghöfer A., Pischon T., Reinhold T., Apovian CM., Sharma AM Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:200

Brannian JD & Hansen KA 2002 Leptin and ovarian folliculogenesis: implications for ovulation induction and ART outcomes. *Seminars in Reproductive Medicine* 20 103–112.

Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*.2010 140: 347-364

Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K & Richelsen B Opposite regulation of interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  by weight loss. *Obesity Research* 2002;10: 499–506.

Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A & Richelsen B Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$ . Effect of weight loss in obese men. *European Journal of Endocrinology* 2003;148 535–542

Bohler H Jr, Mokshagundam S, Winters SJ. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):795-825.

Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292: 1724–37

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–3

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097–105.

Campos DB, Palin MF, Bordignon V & Murphy BD 2008 The ‘beneficial’ adipokines in reproduction and fertility. *International Journal of Obesity* 32 223–231.

Castillo-Martinez, L., López-Alvarenga, J.C., Villa, A.R., and González-Barranco, J. Menstrual cycle length disorders in 18- to 40-y-old obese women. *Nutrition*. 2003; 19: 317–320

Catalano PM, Ehrenberg HM. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006 Oct; 113(10):1126–1133.

Cawley, J. and Meyerhoefer, C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J Health Econ*. 2012; 31: 219–230

- Chavarro, J.E., Ehrlich, S., Colaci, D.S., Wright, D.L., Toth, T.L., Petrozza, J.C. et al. Body mass index and short-term weight change in relation to treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2012; 98: 109–116
- Chehab FF 1996 A broader role for leptin. *Nature Medicine* 2 723–724
- Chung WS, Sohn JH, Park YY. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? *Eur Urol* 1999;36:68–70.
- Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Dechaud H, Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2057–62.
- Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003;18:1928–32..
- Dabelea D, Crume T. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes*. 2011 Jul; 60(7):1849–1855
- Dafopoulos K, Sourlas D, Kallitsaris A, Pournaras S, Messinis IE. Blood ghrelin, resistin, and adiponectin concentrations during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 2009;92:1389–1394.
- de Boer H, Verschoor L, Ruinemans-Koerts J, Jansen M. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:211–5.
- Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L, Loup V, Hamamah S, Hedon B. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;127:88–93.
- Deugarte, D., Deugarte, C., and Sahakian, V. Surrogate obesity negatively impacts pregnancy rates in third-party reproduction. *Fertil Steril*. 2010; 93: 1008–1010
- Deura I, Harada T, Taniguchi F, Iwabe T, Izawa M & Terakawa N Reduction of estrogen production by interleukin-6 in a human granulosa tumor cell line may have implications for endometriosis-associated infertility. *Fertility and Sterility* 2005; 83 (Supplement 1) 1086–1092.
- di Frega, A.S., Dale, B., Di Matteo, L., and Wilding, M. Secondary male factor infertility after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case report. *Hum Reprod*. 2005; 20: 997–998
- Dokras A, Baredziak L, Blaine J, Syrop C, VanVoorhis BJ & Sparks A 2006
- Dokras A, Baredziak L, Blaine J, Syrop C, VanVoorhis BJ, Sparks A. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2006;108:61–9.
- Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA & Norman RJ 2000 The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology* 141 1971–1976
- Duits FH, van Wely M, van der Veen F, Gianotten J. Healthy overweight male partners of subfertile couples should not worry about their semen quality. *Fertil Steril* 2010;94:1356–1359.

Esinler I, Bozdag G & Yarali H 2008 Impact of isolated obesity on ICSI outcome. *Reproductive Biomedicine Online* 17 583–587

European health interview survey (EHIS) ,Overweight and obesity - BMI statistics, 2014

Fedorcsa 'k P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1086–1091

Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjerkke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004;19:2523–8.

Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151:54–61.

Fernández, J.R., Heo, M., Heymsfield, S.B., Pierson, R.N. Jr., Pi-Sunyer, F.X., Wang, Z.M. et al. Is percentage body fat differentially related to body mass index in Hispanic Americans, African Americans, and European Americans?. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 71–75

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA* 303(3):235–41. 2010.

Flegal, K.M., Shepherd, J.A., Looker, A.C., Graubard, B.I., Borrud, L.G., Ogden, C.L. et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89: 500–508

Fulghesu, A.M., Villa, P., Pavone, V., Guido, M., Apa, R., Caruso, A., Lanzone, A., Rossodivita, A. and Mancuso, S. (1997) The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 644±648

Gallagher, D., Visser, M., Sepulveda, D., Pierson, R.N., Harris, T., and Heymsfield, S.B. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups?. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 228–239

Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:883e96.

Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:997–1000.

Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004;23:963–974.

Globerman H Shen-Orr Z, Karnieli E, Aloni Y, Charuzi I. Inhibin B in men with severe obesity and after weight reduction following gastroplasty. *Endocr Res* 2005;31:17–26

Gorelick AN, Karvir HV, Elashoff M, Parfitt D-E, Copperman AB, Yurttas Beim P. Obesity has a greater impact on IVF success rates in patients with PCOS. *Fertil Steril* 2014;102:-93.

- Gosman GG, Katcher HI & Legro RS Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Human Reproduction Update* 2006;12:585–601.
- Greenberg, A.S., Obin, M.S., 2006. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 83, 461S–465S
- Greisen, S., Ledet, T., Møller, N., Jørgensen, J.O., Christiansen, J.S., Petersen, K. et al. Effects of leptin on basal and FSH stimulated steroidogenesis in human granulosa luteal cells. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79: 931–935
- Grenman, S., Rönnemaa, T., Irjala, K., Kaihola, H.L., and Grönroos, M. Sex steroid, gonadotropin, cortisol, and prolactin levels in healthy, massively obese women: correlation with abdominal fat cell size and effect of weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63: 1257–1261.
- Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:262–73.
- Hakonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, Bungum M, Ernst EH, Hansen ML, Ramlau-Hansen CH. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 2011;8:24
- Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C & Franks S 1992 Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 99 128–131
- Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2008;90:2222–2225.
- Hampton T. Scientists study fat as endocrine organ. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2006 Oct 4; 296(13):1573–1575
- Harlap S and Shiono PH ( 1980) Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* ii, 173–176.
- Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP & Rimm AA 1979 The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *International Journal of Obesity* 357–73
- Hartz, A.J., Rupley, D.C., and Rimm, A.A. The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol.* 1984; 119: 71–80
- Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996; 11: 1884–1891.
- Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2586–93.

- Holte J, Bergh T, Gennarelli G & Wide L 1994 The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotrophins and sex steroids in premenopausal women. *Clinical Endocrinology* 41 473–481
- Homburg, R., Orvieto, R., Bar-Hava, I. and Ben Rafael, Z Serum levels of insulin-like growth factor-1, IGF binding protein-1 and insulin and the response to human menopausal gonadotrophins in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, . (1996) 11, 71-719.
- Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10308–10313.
- Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, et al. Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:676-82.
- Imani B, Eijkemans MJC, te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BCMJ (1999) Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 84(5):1617–1622.
- Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, et al. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007 Jul; 92(7):2468–2473.
- Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004;82: 863–70
- Jungheim ES, MacOnes GA, Odem RR, Patterson BW, Lanzendorf SE, Ratts VS, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011;95:1970–4
- Jungheim ES, Schoeller EL, Marquard KL, Loudon ED, Schaffer JE, Moley KH. Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring. *Endocrinology*. 2010 Aug; 151(8):4039–4046
- Jungheim, E.S., Schon, S.B., Schulte, M.B., DeUgarte, D.A., Fowler, S.A., and Tuuli, M.G. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013; 28: 2720–2727
- Kim ST, Marquard K, Stephens S, Loudon E, Allsworth J, Moley KH. Adiponectin and adiponectin receptors in the mouse preimplantation embryo and uterus. *Hum Reprod*. 2011 Jan;
- Kim SY, Dietz PM, England L, Morrow B, Callagher WM. Trends in prepregnancy obesity in nine states: 1993–2003. *Obesity* 2007;15:986–93.
- Kirchgessner, T. G., Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Marino, M. W. & Hotamisligil, G. S. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J. Clin. Investig.* 1997;100:2777-2782.



Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* 2006;27:450–2

Kumanov P, Nandipati K, Tomova A, Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertil Steril* 2006;86:332–8.

Laitinen J, Jaaskelainen A, Hartikainen AL, et al. Maternal weight gain during the first half of pregnancy and offspring obesity at 16 years: a prospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2012 May; 119(6):716–723

Lake JK, Power C & Cole TJ 1997 Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 21 432–43

Lashen H, Fear K & Sturdee DW Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case–control study. *Human Reproduction* 2004 19 1644–1646.

Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance/hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1692–6.

Laven, J.S., Imani, B., Eijkemans, M.J. and Fauser, B.C. (2002) New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 57, 755–767.

Lawson MA, Jain S, Sun S, et al. Evidence for insulin suppression of baseline luteinizing hormone in women with polycystic ovarian syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2089e96.

Lazaros, L., Hatzi, E., Markoula, S., Takenaka, A., Sofikitis, N., Zikopoulos, K. et al. Dramatic reduction in sperm parameters following bariatric surgery: report of two cases. *Andrologia*. 2012; 44: 428–432

Leary, C., Leese, H.J., and Sturme, R.G. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod*. 2015; 30: 122–132

Levens ED, Skarulis MC. Assessing the role of endometrial alteration among obese patients undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 2008;89:1606–8.

Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS et al. 1997 Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary–adrenal function. *Nature Medicine* 3 575–579.

Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, et al. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Obes Rev* 2013;14:95e109.

Luke B, Brown MB, Stern JE, et al. SART Writing group. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod* 2011;26:245–52.

Luke DA, Stamatakis KA. Systems science methods in public health: dynamics, networks, and agents. *Annual review of public health*. 2012 Apr.33:357–376



- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286–289
- Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttorp M, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *J Am Med Assoc* 2008;300:2286–96.
- Manson, J.E., Willett, W.C., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Hunter, D.J., Hankinson, S.E. et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995; 333: 677–685
- Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios A, Doulgerakis DE, Griveas I, Katsilambros N and Flier JS Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3408–3413
- Matalliotakis I, Cakmak H, Sakkas D, Mahutte N, Koumantakis G, Arici A. Impact of body mass index on IVF and ICSI outcome: a retrospective study. *Reprod Biomed Online* 2008;16:778–83.
- McCartney, C.R., Blank, S.K., Prendergast, K.A., Chhabra, S., Eagleson, C.A., Helm, K.D. et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 430–436
- Merhi ZO 2007 Weight loss by bariatric surgery and subsequent fertility. *Fertility and Sterility* 87 430–432. Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, Vansant G. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obes Rev* 2008;9:140–150.
- Messinis IE & Milingos SD 1999 Leptin in human reproduction. *Human Reproduction Update* 5 52–63.
- Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005;20:2688–97.
- Metwally M, Ledger WL, Li TC Reproductive endocrinology and clinical aspects of obesity in women. *Ann N Y Acad Sci* 2008 ;1127:140–146
- Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, et al. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fert Steril* 2008;90:714–26
- Metwally, M., Cutting, R., Tipton, A., Skull, J., Ledger, W.L., and Li, T.C. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online*. 2007; 15: 532–538
- Moragianni, V.A., Jones, S.M., and Ryley, D.A. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2012; 98: 102–108
- Moschos S, Chan JL & Mantzoros CS 2002 Leptin and reproduction: a review. *Fertility and Sterility* 77 433–444.
- Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2003;9:429–49

National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults–The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6:51S–209S

Nelson SM, Fleming R. Obesity and reproduction: impact and interventions. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:384–9.

Nguyen R, Wilcox A, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod* 2007;17:2488–93.

NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 1991;115:956–61.

Norman RJ & Clark AM 1998 Obesity and reproductive disorders: a review. *Reproduction, Fertility, and Development* 10 55–63

Norman RJ, Dewailly D, Legro RS & Hickey TE 2007 Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 370 685–697

Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* (2004);10(3):267–280

Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA* 311(8):806–14. 2014.

Okuda K and Sakamoto R Multiple roles of TNF super family members in corpus luteum function. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:95.

Pagan YL, Srouji SS, Jimenez Y, et al. Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1309e16.

Pasquali R & Casimirri F 1993 The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clinical Endocrinology* 39 1–16.

Pasquali R & Gambineri A Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reproductive Biomedicine Online* 2006;12: 542–551

Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2767–74.

Pasquali R, Casimirri F, Platè L, and Capelli M. Characterization of obese women with reduced sex hormone-binding globulin concentrations. *Horm Metab Res.* 1990; 22: 303–306

Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, and Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update.* 2003; 9: 359–372

Patel JA, Colella JJ, Esaka E, Patel NA, Thomas RL. Improvement in infertility and pregnancy outcomes after weight loss surgery. *Med Clin North Am* 2007;91:515–28

- Petersen, G.L., Schmidt, L., Pinborg, A., and Kamper-Jørgensen, M. The influence of female and male body mass index on live births after assisted reproductive technology treatment: a nationwide register-based cohort study. *Fertil Steril*. 2013; 99: 1654–1662
- Pierre P, Froment P, Negre D, Rame C, Barateau V, Chabrolle C, Lecomte P & Dupont J Role of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in the steroidogenesis of the human granulosa tumor cell line, KGN. *Human Reproduction* 2009 ; 24 2890–2901
- Pinborg, A., Gaarslev, C., Hougaard, C.O., Nyboe Andersen, A., Andersen, P.K., Boivin, J. et al. Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. *Reprod Biomed Online*. 2011; 23: 490–499
- Polotsky, A.J., Hailpern, S.M., Skurnick, J.H., Lo, J.C., Sternfeld, B., and Santoro, N. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity—the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril*. 2010; 93: 2004–2011
- Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z & Giudice LC The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine Reviews* 1999; 20: 535–58
- Ramlau-Hansen, C.H., Thulstrup, A.M., Nohr, E.A., Bonde, J.P., Sørensen, T.I., and Olsen, J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*. 2007; 22: 1634–1637
- Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*, 2006; 14(4): 529-644)
- Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, et al. Maternal obesity and risks of neural tube defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:611-9.
- Reis, L.O., Zani, E.L., Saad, R.D., Chaim, E.A., de Oliveira, L.C., and Fregonesi, A. Bariatric surgery does not interfere with sperm quality—a preliminary long-term study. *Reprod Sci*. 2012; 19: 1057–1062
- Rich-Edwards, J.W., Goldman, M.B., Willett, W.C., Hunter, D.J., Stampfer, M.J., Colditz, G.A. et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171: 171–177
- Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, ElToukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2011;23:421–39.
- Rittenberg, V., Sobaleva, S., Ahmad, A., Oteng-Ntim, E., Bolton, V., Khalaf, Y. et al. Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer. *Hum Reprod*. 2011; 26: 2642–2650
- Rivier C & Vale W Cytokines act within the brain to inhibit luteinizing hormone secretion and ovulation in the rat. *Endocrinology* 1990; 127:849–856
- Robker RL, Akison LK, Bennett BD, et al. Women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* May 2009;94(5):1533-40
- Rochester D, Jain A, Polotsky AJ, Polotsky H, Gibbs K, Isaac B, et al. Partial recovery of luteal function after bariatric surgery in obese women. *Fertil Steril* 2009;92:1410–5

Rosenzweig, J.L., Ferrannini, E., Grundy, S.M., Haffner, S.M., Heine, R.J., Horton, E.S. et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3671–3689

Roth D, Grazi RV, Lobel SM. Extremes of body mass index do not affect first-trimester pregnancy outcome in patients with infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1169–70

Rowe, P.J., Comhaire, F.H., Hargreave, T.B. and Mellows H. (2000) Female partner. In Rowe, P.J., Comhaire, F.H., Hargreave, T.B. and Mellows, H.(eds), *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge, pp. 40-67

Sacks, F.M., Bray, G.A., Carey, V.J., Smith, S.R., Ryan, D.H., Anton, S.D. et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009; 360: 859–873

Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 2006;17:520–3.

Santoro, N., Lasley, B., McConnell, D., Allsworth, J., Crawford, S., Gold, E.B. et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2622–2631

Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. Trends in bariatric surgical procedures. *JAMA* 2005;294: 1909–17.

Seftel A. Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis. *Int J Impot Res* 2006;18:223–8.

Seow KM, Juan CC, Wu LY, et al. Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *Hum Reprod* 2004;19:48e53.

Sermondade, N., Faure, C., Fezeu, L., Shayeb, A.G., Bonde, J.P., Jensen, T.K. et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013; 19: 221–231

Sermondade, N., Massin, N., Boitrelle, F., Pfeffer, J., Eustache, F., Sifer, C. et al. Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: three case series. *Reprod Biomed Online.* 2012; 24: 206–210

Sharpe RM, Franks S Environment, lifestyle and infertility – an inter-generational issue. *Nat Cell Biol* 2002;4(suppl):33–40

Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *The New England journal of medicine.* 2001 Nov 1; 345(18): 1345–1346

Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight loss improves reproductive outcomes for obese women undergoing assisted reproductive technology: a randomised controlled trial. *Clin Obes* 2014; 14: 792–805

- Sim, K.A., Partridge, S.R., and Sainsbury, A. Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review. *Obes Rev.* 2014; 15: 839–850
- Sir-Petermann T, Piwonka V, Perez F, Maliqueo M, Recabarren SE & Wildt L 1999 Are circulating leptin and luteinizing hormone synchronized in patients with polycystic ovary syndrome? *Human Reproduction* 14 1435–1439.
- Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, Rapisarda JJ, Lederer KJ, Beltsos AN. Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Hum Reprod* 2008; 23:1835–9
- Sørensen, T.I., Virtue, S., and Vidal-Puig, A. Obesity as a clinical and public health problem: is there a need for a new definition based on lipotoxicity effects?. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1801: 400–404
- Spranger J, Mohlig M, Wegewitz U, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schlosser HW, Brabant G and Schofl C (2004) Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61,738–746
- Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin—its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002;34:469–474.
- Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000;23:490–4
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307e12.
- Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:636–50
- Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril* 2005;83:1629–34.
- Svendsen PF, Christiansen M, Hedley PL, et al. Adipose expression of adipocytokines in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2012;98:235e41.
- Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, Kobayashi M, Harada M, Hirata T, Morimoto C, Hirota Y, Yoshino O, Koga K et al. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology* 2006;147:3203–3210
- Tamer Erel C & Senturk LM 2009 The impact of body mass index on assisted reproduction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 21 :228–235
- Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH & Balen AH 2006 Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Human Reproduction* 21 80–89.
- Tang T, Glanville J, Orsi N, et al. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod* 2006;21:1416e25.

- Tchernof A, Despres JP, Belanger A, Dupont A, Prud'homme D, Moorjani S, et al. Reduced testosterone and adrenal C19 steroid levels in obese men. *Metabolism* 1995;44:513–9.
- Tso LO, Costello MF, Andriolo RB, Freitas V (2009) Metformin treatment before and during IVF or ICSI treatment in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (2)
- Van Blerkom J, Antczak M & Schrader R 1997 The developmental potential of the human oocyte is related to the dissolved oxygen content of follicular fluid: association with vascular endothelial growth factor levels and perifollicular blood flow characteristics. *Human Reproduction* 12 1047–1055
- Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008;23:324–8
- Victor A, Odland V, Kral JG. Oral contraceptive absorption and sex hormone binding globulins in obese women: effects of jejunoileal bypass. *Gastroenterol Clin North Am* 1987;16:483–91.
- Virtue, S. and Vidal-Puig, A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome—an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801: 338–349
- Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005;353:2111–20.
- Wadden, T.A. and Foster, G.D. Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am*. 2000; 84: 441–461
- Wang, J.X., Davies, M., and Norman, R.J. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ*. 2000; 321: 1320–1321
- Wang, J.X., Davies, M.J., and Norman, R.J. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res*. 2002; 10: 551–554
- Watanabe H & Hayakawa Y Hypothalamic interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, mediate the endotoxin-induced suppression of the reproductive axis in rats. *Endocrinology* 2003;144 :4868–4875.
- Wax JR, Pinette MG, Cartin A, Blackstone J. Female reproductive issues following bariatric surgery. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:595–604.
- Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40–64 years. *Am J Epidemiol* 1995;141:1128–41.
- Winters SJ, Wang C, Abdelrahman E, Hadeed V, Dyky MA, Brufsky A. Inhibin-B levels in healthy young adult men and prepubertal boys: is obesity the cause for the contemporary decline in sperm count because of fewer Sertoli cells? *J Androl* 2006;27:560–564
- Wood JR & Strauss JF III Multiple signal transduction pathways regulate ovarian steroidogenesis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2002; 333–46
- World Health Organisation — Global database on Body Mass Index  
World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG* 2006;113: 1195–1202.



Wu LL, Dunning KR, Yang X, et al. High-fat diet causes lipotoxicity responses in cumulus-oocyte complexes and decreased fertilization rates. *Endocrinology*. 2010 Nov; 151(11):5438–5445.

Wyatt HR. Update on treatment strategies for obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1299–306.

Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY and Chuang LM (2001) Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 86,3815–3819

Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:162–8.

Yoshida S, Harada T, Iwabe T, Taniguchi F, Mitsunari M, Yamauchi N, Deura I, Horie S and Terakawa N A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis. *Hum Reprod* 2004;19:1821–1825

Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, te Velde ER, Habbema JD, Vrieswijk B, Karbaat J "Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates". *BMJ*. 1993;306 (6876): 484–487

Zachow RJ & Magoffin DA 1997 Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17b production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 138 847–850.

Zinman MJ, Clegg DE, Brown CC, O'Connor J and Selvan SG ( 1996) Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 65, 503–509.